

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：賴小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23606

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年12月26日

發文字號：111 裕字-第001955號

主旨：本公司銷售台灣第一三共股份有限公司之產品「Lixiana F.C.Tablets 30mg，里先安膜衣錠30毫克(衛部藥輸字第026600號)」及「Lixiana F.C.Tablets 60mg，里先安膜衣錠60毫克(衛部藥輸字第026599號)」藥品仿單變更乙案，詳如說明段，請查照。

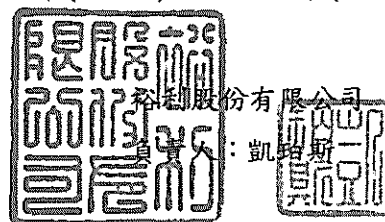
說明：

- 一、本公司銷售台灣第一三共股份有限公司之產品「Lixiana F.C.Tablets 30mg，里先安膜衣錠30毫克(衛部藥輸字第026600號)」及「Lixiana F.C.Tablets 60mg，里先安膜衣錠60毫克(衛部藥輸字第026599號)」，承蒙貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述兩品項已依日本最新仿單更新用法用量及藥品電子仿單結構化，並經衛生福利部核准在案(請詳見附件1)。
- 三、檢附產品仿單標示修訂紀錄說明稿(請詳見附件2)，並檢附衛生福利部最新核准定本(含電子騎縫章)於附件3。
- 四、該藥品之品質與許可證字號等均無變更，新批號之仿單自即日起開始出貨。
- 五、起始變更批號如下表：

產品名稱	健保代碼	包裝規格	起始變更批號
里先安膜衣錠 30 毫克；Lixiana F.C.Tablets 30mg	BC26600100	28 顆/盒	380833
里先安膜衣錠 60 毫克；Lixiana F.C.Tablets 60mg	BC26599100	28 顆/盒	377535

- 六、特此通知，敬請轉知貴院相關單位，造成不便敬請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、衛福部核准函(附件1)、追蹤修訂版仿單(附件2)、新版仿單(附件3)



檔 號：

保存年限：

台灣第一三共股份有限公司 函



地 址：台北市松江路 223 號 13 樓

聯 絡 人：陳家蓁

聯絡電話：02-8772-2250 ext. 317

電子郵件：janice.chen.gy@daiichisankyo.com.tw

傳 真：02-2518-3938

受文者：裕利股份有限公司
吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 12 月 22 日

發文字號：第一三共管字第 11112176 號

附件：1. 衛生福利部核准公文。2. 仿單標示修訂紀錄說明稿。3. 衛生福利部最新合訂本
(含電子騎縫章)

主旨：有關台灣第一三共股份有限公司產品「里先安膜衣錠 30 毫克 Lixiana F.C.Tablets 30mg」(衛部藥輸字第 026600 號) 及「里先安膜衣錠 60 毫克 Lixiana F.C.Tablets 60mg」(衛部藥輸字第 026659 號)，藥品仿單變更乙案，詳如說明段，敬請查照。

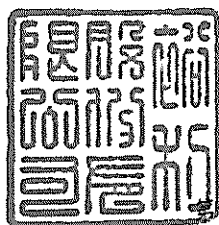
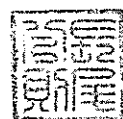
說明：

- 一、 旨揭產品本公司已依日本最新仿單更新用法用量及藥品電子仿單結構化，並經衛生福利部核准在案，請詳閱附件 1。
- 二、 茲檢附產品仿單標示修訂紀錄說明稿，請詳閱附件 2，並檢附衛生福利部最新核准定本(含電子騎縫章)於附件 3。
- 三、 該藥品之品質與許可證字號等均無變更，造成不便，煩請見諒；並請繼續給予本公司愛護與支持。
- 四、 起始變更批號如下表：

產品名稱	健保代碼	包裝規格	起始變更批號
里先安膜衣錠 30 毫克；Lixiana F.C.Tablets 30mg	BC26600100	28 顆/盒	380833
里先安膜衣錠 60 毫克；Lixiana F.C.Tablets 60mg	BC26599100	28 顆/盒	377535

五、 請通知各醫療院所。

負責人：長尾公則



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)27878000 分機：7421

傳真：

電子郵件：

104



台北市松江路223號13樓

受文者：台灣第一三共股份有限公司

發文日期：中華民國111年6月24日

發文字號：衛授食字第1110802256號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：貴公司申請「里先安膜衣錠60毫克 (Lixiana F.C. Tablets 60mg)」(衛部藥輸字第026599號)用法用量及仿單變更一案(案號：1110802256)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年2月22日第一三共開字第11102023號藥品變更登記申請書及111年6月1日第一三共開字第11105073號函。
- 二、核准變更項目：用法用量及仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」仿單核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人許弼凱聯絡，電話：(02)8170-6000 分機 525，電子郵件信箱：bkhsu820@cde.org.tw。

正本：台灣第一三共股份有限公司

副本：

部長陳時中



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)27878000 分機：7421

傳真：

電子郵件：

104



台北市松江路223號13樓

受文者：台灣第一三共股份有限公司

發文日期：中華民國111年6月24日

發文字號：衛授食字第1110802255號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：貴公司申請「里先安膜衣錠30毫克 (Lixiana F.C. Tablets 30mg)」(衛部藥輸字第026600號)用法用量及仿單變更一案(案號：1110802255)，本部同意，請查照。

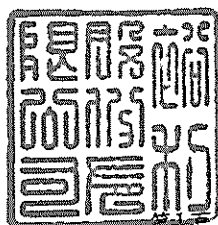
說明：

- 一、復貴公司111年2月22日第一三共開字第11102022號藥品變更登記申請書及111年6月1日第一三共開字第11105072號函。
- 二、核准變更項目：用法用量及仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」仿單核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人許弼凱聯絡，電話：(02)8170-6000 分機 525，電子郵件信箱：bkhsu820@cde.org.tw。

正本：台灣第一三共股份有限公司

副本：

部長陳時中



2022年8月制訂(第7版)

已刪除:1
已刪除:11

里先安®膜衣錠

Lixiana® F.C. Tablets

本藥須由醫藥處方使用

里先安®膜衣錠	林書宇校
15 毫克	044900字第 026601 號
30 毫克	044900字第 026601 號
60 毫克	044900字第 026599 號

1 藥品名稱性狀

1.1 有效成分及含量

每顆膜衣錠含有 15 毫克, 30 毫克, 60 毫克 edoxaban。

1.2 賦形劑

里先安®膜衣錠 15, 30, 60 毫克

錠劑成份:

15 毫克	30 毫克	60 毫克
Mannitol	Mannitol	Mannitol
Pregelatinized starch	Pregelatinized starch	Pregelatinized starch
Croscopolldone	Croscopolldone	Croscopolldone
Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate	Magnesium stearate	Magnesium stearate

錠劑膜衣:

15 毫克	30 毫克	60 毫克
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Macrogel 8000	Macrogel 8000	Macrogel 8000
Titanium dioxide	Titanium dioxide	Titanium dioxide
Talc	Talc	Talc
Canuba wax	Canuba wax	Canuba wax
Iron oxide yellow	Iron oxide red	Iron oxide yellow

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

里先安®膜衣錠	顏色及字樣
15 毫克	橘色圓形膜衣錠, 刻有「DSC L15」字樣。
30 毫克	粉紅色圓形膜衣錠, 刻有「DSC L30」字樣。
60 毫克	黃色圓形膜衣錠, 刻有「DSC L60」字樣。

2 成分適應症

1. 預防非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)合併以下至少一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。

2022年8月制訂(第7版)

已刪除:1
已刪除:11

危險因子包括: 對血栓性心臟衰竭、高血壓、年齡≥75 歲、糖尿病、曾發生中風或暫時性腦缺血(transient ischemic attack; TIA)。

2. 在初始 5 到 10 日的非瓣膜性心房纖維顫動治療後, Lixiana® 可用於治療慢性肺栓塞 (Venous thromboembolism; VTE)。肺動脈栓塞 (Pulmonary embolism; PE) 深層靜脈血栓 (Deep Vein Thrombosis; DVT) 及肺動脈栓塞 (Pulmonary Embolism; PE) (若用血漿力學不穩定的 PE 病人, 請參閱 4.4 G.8 節其他說明)

3 劑型用法用量

4. 臨床特性

4.1 適應症

4.2 用法用量

3.1 用法用量

預防中風及全身性栓塞

病人應長期接受 Lixiana® 治療。

根據臨床試驗顯示, 使用 Lixiana® 每日 60 毫克和對於 warfarin, 在預防肺動脈栓塞 (PE) 及於 95 至 100% 的肺動脈栓塞 (PE) 病人中有顯著增加中風的風險。因此無須使用抗凝劑 (如 warfarin) 於 95 至 100% 的肺動脈栓塞 (PE) 病人之 Lixiana® 治療使用劑量。

治療 DVT、PE

建議劑量為接受至少 5 日非瓣膜性心房纖維顫動 (parenteral anticoagulation) 注射治療後開始每日一次 Lixiana® 60 毫克 (請參閱 4.4 節 10.2 節)。

Lixiana® 注射劑與注射劑不應同時使用。

DVT 與 PE 的治療應依據病人個別情況評估治療劑量及出血風險後決定 (請參閱 4.4 5.1 節)。

用於非瓣膜性心房纖維顫動 (Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF) 及肺動脈栓塞 (Venous thromboembolism; VTE) 病人, 如合併下列一項或多項臨床因素, 建議劑量為每日一次 Lixiana® 30 毫克:

- 中度或重度腎功能不全 (肌酐清除率 [CrCl] 為 15 - 30 毫升/分鐘)
- 體重 ≤ 60 公斤
- 併用 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制劑, 如: cyclosporine、dronedarsone、erythromycin 或 ketoconazole

依據病人年齡及情況, 評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人。依據老年病人的年齡及情況評估出血風險高時, 可將劑量減至每日一次 15 毫克 (請參閱 3.3 節 特殊族群用法用量-老年病人)。

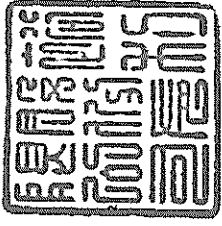


表 1：NVAE 與 VTE (DVT 與 PE) 的劑量調整

給藥方式與劑量	
建議劑量	60 毫克 Lixiana® 每日一次
病人具有下列一種以上臨床因素時的建議劑量：	
腎功能不全	中度或重度(CrCl 15 - 50 毫升/分鐘)
體重過輕	≤ 60 公斤
P 糖蛋白(P-gp)抑制劑	Cyclosporine、dronedarone、erythromycin、ketconazole
	30 毫克 Lixiana® 每日一次

註：用於 NVAE 病人預防中風及全身性栓塞治療，需依據病人年齡及情況(請參見 3.3 節)給藥。請參閱用法用量(參見第 1 版)，中風降低劑量至每日一次 15 毫克。

調整劑量
若服用一劑 Lixiana®，應立即補服該劑藥物，並於隔天按照每日一次的建議用法繼續服用。病人不得於同一天服用兩倍的處方劑量做為過強劑量的劑量。

由其他藥物轉換成 Lixiana® 以及由 Lixiana® 轉換成其他藥物
根據服用抗凝劑於非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAE)和射流性瓣(Valvular thromboembolism, VTE)病人是相當重要的。在某些情況下可能必須調整抗凝劑的劑量。

表 2：抗凝劑治療 NVAE 及 VTE (DVT 及 PE) 之轉換方法

由其他藥物轉換成 Lixiana®	
由	換成
維生素 K 拮抗劑(vitamin K antagonist, VKA) 新口服抗凝劑 • Dabigatran • Rivaroxaban • Apixaban	Lixiana® Lixiana® Lixiana® Lixiana®
注射型抗凝劑	Lixiana®
由 Lixiana® 換成其他藥物	
由	換成

停用維生素 K 拮抗劑，並於國際標準化比值(INR) ≤ 2.5 時開始服用 Lixiana®。
停用 dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban，並於前一劑藥服用後開始服用 Lixiana® (參見第 1 版)。
不停用時給予下列藥物。
皮下注射抗凝劑(如：low molecular weight heparin (LMWH)、fondaparinux)：
作用皮下注射抗凝劑，並於下一劑藥服用前注射時間開始服用 Lixiana®。

Lixiana®	維生素 K 拮抗劑
Lixiana® 轉換至 VKA 期間可能會有抗凝作用不足的情況。在轉換期間，應確保維持具有足夠的抗凝作用。	
口服給藥： 使用 60 毫克劑量的病人，應以每日一次 Lixiana® 30 毫克服用適當的維生素 K 拮抗劑劑量。 使用 30 毫克劑量的病人(如合併下列一項或多項臨床因素：中風至中度腎功能不全(肌酐清除率 CrCl 為 15-50 毫升/分鐘)，體重過輕，服用某些 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑)，應以每日一次的 Lixiana® 15 毫克服用適當的維生素 K 拮抗劑劑量。 病人不得為了快速達到 INR 2 至 3 的穩定數值而接受 VKA 的負荷劑量(loading dose)。建議從低劑量使用 Lixiana® 以及病人接受 VKA，考量使用 VKA 的維持劑量，或依據配合 INR 的 VKA 治療算法(INR driven VKA treatment algorithm)。	
應在達到 INR ≥ 2.0 時停用 Lixiana®。大部分病人(85%)還可在合併使用 Lixiana® 與 VKA 14 日內達到 INR ≥ 2.0。建議於 14 日後停用 Lixiana®，並維持服用 VKA 劑量，以達到 INR 2 至 3。 在合併治療期間的前 14 日，建議調整每日服用 Lixiana® 劑量 INR 至少 3 次，以減少 Lixiana® 對於 INR 調整值的影響。合併使用 Lixiana® 與 VKA 可使 Lixiana® 給藥後的 INR 增加達 46%。	
注射給藥： 停用 Lixiana®，並於下一劑 Lixiana® 的預定服用時開始注射抗凝劑及口服維生素 K 拮抗劑。一旦達到穩定 INR ≥ 2.0 的 INR 數值，即應停用抗凝劑。注射型抗凝劑應使用口服維生素 K 拮抗劑。 停用 Lixiana®，並於下一劑 Lixiana® 的預定服用時開始服用新口服抗凝劑。 不得同時給予這些藥物。停用 Lixiana®，並於下一劑 Lixiana® 的預定服用時開始服用新口服抗凝劑。	
Lixiana®	新口服抗凝劑
Lixiana®	注射型抗凝劑

對於無法在服藥前服用基礎藥物(參見第 1 版)。
口服 Lixiana® 先於配合食物服用基礎藥物(參見第 1 版)。
服用(參見第 5 版 11 節)。
水溶液(參見第 5 版 11 節)。
應將 Lixiana® 錠劑在水和蘋果泥中穩定長達 4 小時。

3.3 特殊族群用法用量

老年病人

無須調整劑量(參見第4.5.11節)。
對於符合下列兩個標準的老年病人(大約80歲以上)，應仔細評估 Lixiana® 的併發症風險，同時考慮治療益處和出血風險，必要時可考慮口服 Lixiana® 每日一次15毫克(請參閱5.1節和12節臨床試驗資料，日本第III期研究)。

● 至少具有下列一項出血風險：

- 重要器官出血史，包括腦內出血、眼內出血和胃腸道出血
- 低體重(≤45公斤)
- 肌酐清除率(CrCl)≥15毫升/分鐘且≤30毫升/分鐘
- 經常使用非類固醇消炎藥
- 正在使用抗凝藥物的使用
- 因有出血風險而無法接受常用劑量 Lixiana® 或其他標準劑量的口服抗凝血藥

腎功能不全

在使用 Lixiana® 治療病人前，應計算肌酐清除率(CrCl)以評估病人的腎功能，並根據病人腎功能給予正確建議劑量(CrCl 15-50毫升/分鐘(30毫克每日一次)、CrCl >50毫升/分鐘(60毫克每日一次))(參見第4.5.11節)。
注意：用於 NVAF 病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酐清除率(CrCl)≥15毫升/分鐘且≤30毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量)給予病人，應考慮降低劑量至每日一次15毫克。

- 治療期間若腎功能在變時(例如：低血容量、脫水、併用特定藥物時)應評估腎功能。

Lixiana® 使用 Cockcroft-Gault 法來估計腎功能(CrCl，以毫升/分鐘表示)，公式如下：

$$\text{以 } \mu\text{mol/L 表示肌酐時：} \\ 1.23 \times (140 - \text{年齡}) \times \frac{\text{體重 (公斤)}}{72 \times \text{血清肌酐 (}\mu\text{mol/L)}} \quad \text{女性則乘以 0.85}$$

- 以毫克/分升表示肌酐時：

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{年齡}) \times \text{體重 (公斤)}}{72 \times \text{血清肌酐 (毫克/分升)}} \quad \text{女性則乘以 0.85}$$

建議於 Lixiana® 治療前治療期間，使用上述法評估病人的 CrCl。

輕度腎功能不全(CrCl > 30-50 毫升/分鐘)病人的建議劑量為每日一次 Lixiana® 60 毫克。

中度或重度腎功能不全(CrCl < 15-50 毫升/分鐘)病人的建議劑量為每日一次 Lixiana® 30 毫克(參見第4.5.11節)。

注意：用於 NVAF 病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酐清除率(CrCl)≥15毫升/分鐘且≤30毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量)給予病人，應考慮降低劑量至每日一次15毫克。

末期腎病(ESRD)(CrCl < 15 毫升/分鐘)或接受透析的病人不建議使用 Lixiana® (參見第5.1和5.11節)。

已刪除:1

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

已刪除:11

肝功能不全

Lixiana® 不適用於於嚴重肝病合併凝血功能障礙，且具有脫床相關出血風險的病人(參見第4.5.11節)。
Lixiana® 不建議使用於中度肝功能不全病人(參見第5.1和5.11節)。
輕度至中度肝功能不全病人的建議劑量為每日一次 Lixiana® 60 毫克(參見第4.5.11節)。
Lixiana® 應謹慎使用於輕度至中度肝功能不全病人(請參閱5.11節)。

臨床試驗排除肝酶水平高(alanine aminotransferase (ALT) 或 aspartate transaminase (AST) > 2 × ULN)或膽紅素 ≥ 1.5 × ULN 的病人。因此，Lixiana® 應謹慎使用於此族群(請參閱5.11節)。開始 Lixiana® 治療前應進行肝功能檢測。

體重

病人體重 ≤ 60 公斤時的建議劑量為每日一次 Lixiana® 30 毫克(參見第4.5.11節)。
用於 NVAF 病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人體重 ≤ 45 公斤時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量)給予病人，應考慮降低劑量至每日一次15毫克。

性別

無須調整劑量(參見第4.5.11節)。

Lixiana® 使用 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑

病人合併使用 Lixiana® 與下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑：cyclosporine、dronedronide、erythromycin 或 ketoconazole 時，建議劑量為每日一次 Lixiana® 30 毫克(參見第4.5.7節)。
併用 amiodarone、quinidine 或 verapamil 時無須調整劑量(參見第4.5.7節)。
目前尚無 Lixiana® 併用其他 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑(包括 HIV 蛋白酶抑制劑)之研究。

兒童族群

在未滿 18 歲的兒童及青少年身上，目前尚未建立 Lixiana® 的安全性與療效，目前尚無相關資料。

接受心臟置換術(cardioversion)的病人

可能須進行心臟置換術的病人可開始或繼續服用 Lixiana® 治療。對於先前無使用抗凝血劑之輕食過心腦起搏器(TEE)引導心臟置換術的病人，Lixiana® 治療應在進行心臟置換術前至少 2 小時給予，以確保適當的抗凝血效果(參見第5.11和5.12節)。

附屬在手術當天，Lixiana® 治療後 12 小時內進行。

對於所有接受心臟置換術的病人：在心臟置換術之前應評估對接受心臟置換術之病人的已建立抗凝血治療原則。

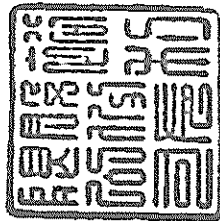
4 不良反應

- 引活性成分第 6 和 11 節所列的任何一項副作用過敏。

- 臨床上有重大的活動性出血。

- 肝臟病或合併凝血功能障礙且具有臨床相關出血風險。

- 患有輕度或中度腎功能不全或中度至重度出血風險的併發症。這可能包括：當首次、近期發生胃腸道潰瘍、存在具有出血風險的良性腫瘤、近期發生腦部或脊髓傷害、近期接受手術、骨髓或喉科手術、近期發生腦內出血、已知或疑似有食道靜脈曲張、動脈瘤、血管瘤(aneurysms)或重大手術後減少腦內血管異常。
- 控制不佳之最高出血。



- 同時接受任何其他抗凝血劑的治療，如傳統肝素(heparin)、低分子量肝素(enoxaparin、dalteparin 等)、肝素衍生物(fondaparinux 等)、口服抗凝血劑(warfarin、dabigatran etexilate、rivaroxaban、apixaban 等)，但如有以下狀況存在此處，請按口服抗凝血劑治療 (參見第3節)，或改用傳統肝素(LUH)劑量僅以維持中央靜脈或動脈導管暢通所需之劑量 (參見第4至7節)。
- 懷孕及哺乳(參見第4至6.1及6.2節)。

5.4 特殊藥物及注意事項

5.1 警誡及注意事項
由於 Lixiana® 15 毫克可能會降低凝塊，故不適用於單一藥物治療。

由於 Lixiana® 15 毫克在適用於自 Lixiana® 30 毫克及其具有一項以上顯著增加出血風險因子的病人；請參閱表 1) 轉移至 VKA 的過程中，且合用使用過常劑量的 VKA 和適用於 NNAF 病人預防中風及全身性栓塞治療，當依據病人年齡及情況，考量降低劑量至每日一次 15 毫克。(請參閱表 2 及第 3.3 節特殊藥物用法用量) 參見第 4.3 節)。

出血風險

Lixiana® 會增加出血風險並可能引起嚴重、致命的出血事件。Lixiana® 與其他抗凝血劑相同，對於出血風險較高的病人，都建議應謹慎使用(參見第 4.8 節)。發生嚴重出血時，會使用 Lixiana® (參見第 3.3 節特殊藥物用法用量) 參見第 4.8 節、8.2 節 4.8 節與第 9.4.9 節)。

在臨床研究中，Lixiana® 藥物治療出現出血(例如：頭暈、胃痛、胃腸道出血、生殖器出血、皮膚出血)出血血之情況，相較於 VKA 治療發生出血風險高。因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，進行有關出血(如：血紅蛋白、血紅蛋白、血紅蛋白)的實驗室檢測，對於偵測出血至重要。

以下詳列的病人族群有較高的出血風險，在這些病人開始治療後，應密切監測出血事件與貧血的徵象與症狀(參見第 4.8 節 8.1 與 8.2 節)。若血紅蛋白或血紅蛋白出現不明確的下降，應調查出血部位。

Lixiana® 的抗凝血作用以標準實驗室檢驗方法有效的監測。目前 Lixiana® 並無專一穩定的抗凝血作用速率藥物(參見第 4.8 節 9 節)。

如須達無效清除血液中的 Lixiana® (參見第 5.3 節 11 節)。

懷孕及哺乳

為了手術和其他介入治療而停藥

如為降低手術或其他治療的出血風險而必須停用抗凝血劑，須謹慎停用 Lixiana®，最好在施行治療至少 24 小時前停用。

是否需延遲治療至停止最後一劑 Lixiana® 的 24 小時後才能施行，應針對出血風險及介入治療的急迫性與手術的重要性、手術式治療完成後適當的止血後，應儘快重新啟用 Lixiana®。請注意 Lixiana® 停藥後出血風險的所需時間為 1-2 小時。若因中或術後無法使用口服藥物，可考慮先注射抗凝血劑(參見第 4.3 節)。

對其他影響止血的藥物的交互作用

併用影響止凝血作用的藥物可能提高出血風險。這些藥物包括乙二胺水楊酸(acetylsalicylic acid, ASA)、P2Y₁₂ 血小板抑制劑、其他抗血小板藥物、血管舒張劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)或血清素-5HT_{2A} 受體拮抗劑(serotonin non-precipitate reuptake inhibitors, SNRIs)，以及長期使用的非甾體消炎藥類(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) (參見第 4.8 至 3.3 節特殊藥物用法用量與第 7 節)。

人工心臟瓣膜與中風至重症二尖瓣狹窄

Lixiana® 目前仍無使用於機械性心臟瓣膜之病人、生物性心臟瓣膜術後的前 3 個月內病人或是合併心房顫動之病人、或中風至重症二尖瓣狹窄病人的研究。因此，Lixiana® 不建議使用於這類病人。

血液力學不穩定之病人，如患有血液流靜止性血栓症或栓狀的病人。

急性缺血性中風的病人。

抗凝劑管理經驗(antithrombotic management) 參見第 4.3 節。

血液力學不穩定之病人。

4.6 血液力學不穩定之病人。

4.7 血液力學不穩定之病人。

5.3 操作技術能力

Lixiana® 對於各級及高級操作能力沒有影響或影響非常微小。

5.4 實驗室檢測

儘管 Lixiana® 治療無需定期監測，仍可使用校正後的抗凝 Xa 因子(anti-FXa)活性定量法來估計抗凝血作用，以協助於特殊情況下進行臨床決定，例如：過量與緊急手術(請參閱 11 節)。

Lixiana® 會抑制抗凝 Xa 因子(Factor Xa, FXa)而延長凝血酶生成時間，例如：凝血酶原時間(PT)、INR 與部分凝血活酶時間(aPTT)。然而，這些凝血酶生成時間在預防治療量所觀察到的變化小且變異程度高，因此不適合用於監測 Lixiana® 的抗凝血作用。

6 特殊藥物注意事項

6.1 懷孕

孕婦服用 Lixiana® 的安全性及對胎兒尚未確立。動物實驗顯示 Lixiana® 具有生殖毒性(參見第 5.3 節 10.3 節)。鑑於潛在的主導毒性、出血風險，以及 Lixiana® 可通過胎盤的證據，Lixiana® 禁止用於懷孕婦女(參見第 4.3 節 4 節)。

6.2 哺乳

哺乳中的女性服用 Lixiana® 的安全性及對胎兒尚未確立。動物研究的資料顯示 Lixiana® 會分泌於乳汁中，因此 Lixiana® 禁止於哺乳期間使用(參見第 4.3 節 4 節)。使用者必須在停止哺乳後停用/停止治療之解釋。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性

具有生育能力的女性應避免受孕。Lixiana® 治療期間懷孕。

生殖力

過去尚無特定的 Lixiana® 人體試驗報告對其對生育力的影響。一項於大鼠身上進行的雄性和雌性生殖力試驗並未觀察到任何影響(參見第 5.2 及 10.3 節)。

6.5 老年人

由於可能會造成較高的出血風險，因此，老年病人應謹慎使用 Lixiana® 與 acetylsalicylic acid (ASA) (參見第 4.3 節)。

NIAF 老年病人(約 80 歲以上)伴隨有出血風險，必要時需考慮降低劑量至每日一次 15 毫克。(參見第 3.3 節特殊族群用法用量-老年人)。

6.6 肝功能不全

Lixiana® 不建議使用於嚴重肝功能不全病人(參見第 4.2.3 及 5.2.11 節)。

輕度或中度肝功能不全病人應謹慎使用 Lixiana® (參見第 4.2.3 節)。

臨床試驗排除肝膽酵素升高(ALT/AST > 2 x ULN)或總膽紅素 > 1.5 x ULN 的病人。因此，Lixiana® 應謹慎使用於此族群(參見第 4.2.3 及 5.2.11 節)。開始 Lixiana® 治療前應進行肝功能檢測。

接受 Lixiana® 治療超過 1 年的病人，建議定期監測肝功能。

6.7 腎功能不全

腎功能不全

相較於其他正常者，輕度(GCr) > 50-80 毫升/分鐘)、中度(GCr) > 30-50 毫升/分鐘)和重度(GCr < 30 毫升/分鐘)並未接受過約腎功能不全的受試者，其血藥曲線下面積(area under curve; AUC)分別上升 32%、74% 和 72% (劑量調整方式請見第 4.2.3 節)。

針對末期腎病的病人或正在接受透析治療的病人，不建議使用 Lixiana® (參見第 4.2.3 及 5.2.11 節)。

NIAF 病人的腎功能

相較於使用 warfarin 治療良好的病人，曾觀察到 Lixiana® 在 CrCl 非常之病人有導致較低的趨勢(參見第 5.2.12 節臨床試驗資料)。

腎功能的評估：所有病人應在開始治療與隨後臨床上有需要時監測 CrCl (參見第 4.2.3 節)。

6.8 其他族群

血液力學不穩定、PE 病人或需要血液透析或靜態密切監測的病人
因為尚未建立 Lixiana® 使用於下列臨床情況的安全性與功效，Lixiana® 不建議作為替代藥物使用於血流力學不穩定的肺性高血壓病人，或者可能接受血液透析或靜態密切監測的病人。

患有活動性癌症的病人

目前尚未建立 Lixiana® 用於治療及/或預防活動性癌症病人 VTE 的療效與安全性。

抗磷脂管腔或抗磷脂管腔綜合症(antiphospholipid syndrome, APS)的病人

對於被診斷有抗磷脂管腔綜合症之血栓形成的病人，不建議使用 direct acting oral anticoagulants (DOACs)，包括 edoxaban。相較於維生素 K 拮抗劑的治療，尤其對於 3 項抗凝劑試驗 (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies 以及 anti-beta 2-glycoprotein I antibodies) 皆為陽性的病人，使用 DOACs 治療可能增加出血性血栓事件的比例。

7 交互作用

Lixiana® 主要藉由上消化道(GI)吸收。因此，可增加胃排空速率對腸道運動的藥物或藥物，可能會降低 Lixiana® 的溶解與吸收。

P-糖蛋白(P-gp)抑制劑

Lixiana® 是 P-糖蛋白(P-gp)外排運輸蛋白的受質。藥物動力學研究顯示，Lixiana® 與 cyclosporine、dronedrone、erythromycin、ketoconazole、quinidine 或 verapamil 等 P-糖蛋白(P-gp)抑制劑併用，會導致 Lixiana® 的血藥濃度上升。如 Lixiana® 併用 cyclosporine、dronedrone、erythromycin 或 ketoconazole，必須將劑量調整成每日一次 30 毫克 (參見第 4.2.3 節)。

依據臨床資料，如 Lixiana® 併用 quinidine、verapamil 或 amiodarone 則無需調整劑量(參見第 4.2.3 節)。

目前未有 Lixiana® 併用其他 P-糖蛋白(P-gp)抑制劑包括 human immunodeficiency virus (HIV)蛋白酶抑制劑之研究。

與下列 P-糖蛋白(P-gp)抑制劑併用時，Lixiana® 必須使用每日一次 30 毫克的劑量：

- Cyclosporine：同時使用單劑量 cyclosporine 500 毫克和單劑量 Lixiana® 60 毫克時，可使 Lixiana® 的 AUC 和 maximum serum concentration (C_{max}) 分別上升 73% 和 74%。
- Dronedrone：以每日兩次 dronedrone 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 5 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 46%。
- Erythromycin：以每日四次 erythromycin 500 毫克的劑量服用 8 天時，於第 7 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 68%。
- Ketoconazole：以每日一次 ketoconazole 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 4 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 87% 和 89%。

併用下列 P-糖蛋白(P-gp)抑制劑時的建議劑量為每日一次 Lixiana® 60 毫克：

- Quinidine：以每日一次 quinidine 300 毫克 (第 1 和第 4 天) 及每日三次 (第 2 和第 3 天) 的劑量服用時，於第 3 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 24 小時 AUC 和 C_{max} 分別上升 77% 和 85%。
- Verapamil：以每日一次 verapamil 240 毫克的劑量服用 11 天時，於第 10 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 皆上升約 53%。

- Amiodarone：合併給予每日一次 amiodarone 400 毫克於每日一次 Lixiana® 60 毫克會使 AUC 增加 40% 且使 C_{max} 增加 66%。此數據不具臨床上的顯著性。在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中，併用和未併用 amiodarone 的受試者，其療效與安全性結果相近。

P-糖蛋白(P-gp)誘導劑

併用 Lixiana® 與 P-糖蛋白(P-gp)誘導劑 rifampicin 會降低 Lixiana® 的平均 AUC 與藥峰水平，而可能減少其臨床作用。併用 Lixiana® 與其他 P-糖蛋白(P-gp)誘導劑(例如：phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 或 St. John's Wort)可降低 Lixiana® 血藥濃度。Lixiana® 應謹慎併用 P-糖蛋白(P-gp)誘導劑。

2. 藥效學(PD)效果

Digoxin：於第1至第14日給予每日一次Lixiana®60毫克時，結合每日二次digoxin 0.25毫克第8至第9日與每日一次0.25毫克(第10至第14日)的多重每日劑量，可使Lixiana®的C_{max}上升17%，而對穩定狀態下AUC或腎臟清除率則無顯著作用。在檢驗Lixiana®對於digoxin PK的作用時，digoxin的C_{max}上升約28%，而AUC則上升7%。此項數據不具臨床相關性。Lixiana®服用digoxin時，無須調整劑量。

抗凝血液、抗血小板藥物、非類固醇消炎藥及糖皮質類固醇(steroid) (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)/血清素重吸收抑制劑(serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SNRIs)：在服用Lixiana®時，應避免同時服用抗凝血液、抗血小板藥物、非類固醇消炎藥及糖皮質類固醇(steroid) (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)/血清素重吸收抑制劑(serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SNRIs)。

抗凝血液：由於出血風險會上升，因此不建議Lixiana®與其他抗凝血液劑(參見第4.4.4節)併用。

乙醯水楊酸(ASA)：ASA(100毫克或325毫克)和Lixiana®併用時，相較於單一服用任一種藥物的情況，會使出血時間延長，而高劑量乙醯水楊酸(325毫克)併用可使Lixiana®的穩定態C_{max}和AUC分別上升35%和32%。不建議Lixiana®長期合併使用高劑量乙醯水楊酸(325毫克)。僅在有醫療監測的情況下合併使用Lixiana®與低於100毫克乙醯水楊酸的劑量。

在臨床試驗中允許合併使用乙醯水楊酸(≤低劑量100毫克/日)、其他抗血小板藥物與thienopyridine類藥物，雖然Lixiana®與warfarin的劑別效果相近，但抗凝劑服用乙醯水楊酸相較於未合併使用者均增加2倍的重大出血事件數目(參見第4.4.5.1節)。服用低劑量乙醯水楊酸(≤100毫克)並未影響Lixiana®給予單一劑量後或穩定態的最低或最高值。

血小板抑制劑：ENGAGE AF-TIMI 48試驗曾評估合併使用單一服用thienopyridine類的藥物給藥法(例如clopidogrel)，結果使用具有臨床意義的出血事件數目增加，但服用Lixiana®時的出血風險仍低於服用warfarin時的出血風險(參見第4.4.5.1節)。

目前Lixiana®與雙重抗血小板藥物或與血栓溶解劑併用之經驗仍相當有限。

非類固醇消炎藥：Naproxen和Lixiana®併用，相較於單一服用任一種藥物，可使出血的時間延長。Naproxen對於Lixiana®的C_{max}和AUC沒有任何影響。在臨床試驗中，服用非類固醇消炎藥可使具有臨床意義的出血事件數目增加。因此長期服用非類固醇消炎藥之病人不宜合併服用Lixiana®。

SSRIs/SNRIs：服用SSRIs或SNRIs與其他抗凝血液劑一樣，可能存在增加病人出血的風險，因為它們同樣會對血小板造成影響(參見第4.4.5.1節)。

Lixiana®對其他藥物的影響

對於併用之digoxin，Lixiana®可使其C_{max}上升28%，但不影響其AUC。Lixiana®對於quinidine的C_{max}和AUC沒有影響。

對於併用之venipamil，Lixiana®可使其C_{max}和AUC分別下降14%和16%。

8 4.8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

Lixiana®的安全性數據來自第三期試驗(21,105名NVAF及8,292名VTE(DVT和PE)病人)，以及上市後經驗。

與edoxaban治療相關最常見的不良反應是流鼻血(7.7%)、血尿(6.9%)和貧血(5.3%)。出血可發生於任何部位，且可能相當嚴重，甚至致命(參見第4.4.5.1節)。

不良反應列表

表3之不良反應來自於第三期試驗和試驗的VTE及NVAF病人以及上市後報告(post-marketing setting)發現之不良反應。各項不良反應是依按系統器官類別(system organ class, SOC)及發生率區分，並採用下列慣用語：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100至<1/10)、不常見(≥1/1,000至<1/100)、罕見(≥1/10,000至<1/1,000)、極罕見(<1/10,000)。

表3：治療非瓣膜性心房纖維顫動及特發性室顫時發生的不良反應列表

系統器官類別	發生率
血液和淋巴系統疾病	
貧血	常見
血小板減少症	不常見
免疫系統疾病	
過敏	不常見
過敏性反應(Anaphylactic reaction)	罕見
過敏性水腫	罕見
神經系統疾病	
頭暈	常見
頭暈	常見
眩暈	不常見
抽搐/痙攣下腔出血	罕見
眼睛疾病	
眼內出血	不常見
眼內出血	不常見
心臟疾病	
心包膜出血	罕見
血管疾病	
其他出血	不常見
呼吸系統、胸腔及縱膈疾病	
肺出血	常見
咳嗽	不常見
胃腸道疾病	
腹瀉	常見
下消化道出血	常見
上消化道出血	常見
口腔/咽喉出血	常見
噁心	常見
後腹腔出血	罕見
肝膽疾病	
血清膽紅素增加	常見
γ-氨基丁酸(GABA)增加	常見

Lixiana®可在1-2小時內迅速產生凝血，並產生相對於Lixiana®暴露量(C_{max})，以抗第Xa凝血因子(aнти-Xa assay)法測出的凝血酶生成量具有可預測的特性。Lixiana®的劑量和速度具有相關性，由於可抑制FXa，因此Lixiana®亦可延長凝血時間，例如凝血酶生成時間(Prothrombin time; PT)及活化部分凝血酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。在上述凝血時間上觀察到的變化預期可於治療劑量下出現，但這些變化幅度不大且有高度的變異性，在Lixiana®凝血酶生成量的監測上並無影響。

由Rivaroxaban、dabigatran或apixaban轉錄為Lixiana®時對凝血酶生成量的影響在臨床藥理學研究中，健康受試者曾服用每日一次 rivaroxaban 20 毫克，每日兩次 dabigatran 150 毫克，或每日兩次 apixaban 5 毫克，且均於第4天服用單一劑量 Lixiana®60 毫克進行研究。根據檢測發現凝血酶生成時間(Prothrombin time; PT)和其他凝血生物標記(如抗第Xa凝血因子活性、aPTT)所受到的影響。結果在第4天轉錄成Lixiana®之後，根據測量凝血酶生成時間(Prothrombin time; PT)與服用 rivaroxaban 和 apixaban 的第3天相同，在dabigatran 方面，則觀察到曾接受 dabigatran 治療者在接受Lixiana®後表現出較單獨接受Lixiana®後有較長的活化部分凝血酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。其原因被認為是由 dabigatran 治療的殘留效應所致。然而，此情況並未造成出血時間延長。

根據上述資料，從這些凝血酶生成時間轉錄成Lixiana®時，開始服用第一劑Lixiana®的時間可存在前一佳抗凝劑量的原訂下一劑服用時間(參見第5.1節)。

10.3.5.3 臨床前安全性資料

根據安全藥理學、重複給藥毒性、基因毒性、致瘤潛力或光毒性等傳統研究的結果，非臨床資料顯示此藥對人類並無特殊危害。

生藥學理學

於較高劑量下Lixiana®會在大量和亮平身上引起除道出血，但對於現代大量出血的生藥表現並無影響。

在大量中，並未觀察到藥物對凝血酶生成酶產生實質性的影響。

在動物生藥研究中，於200毫克/公斤的劑量下根據總體表面積[毫克/平方公尺換算，均為60毫克/日之最大建議人類劑量(maximum recommended human dose; MRHD)的65倍]，可發現亮平身上出現除道出血的發生率有上升現象。在大量和亮平身上，分別在300毫克/公斤/日(均為MRHD的49倍)和200毫克/公斤/日(均為MRHD的65倍)劑量下曾觀察到除道出血增加增加的現象。對兔子給予600毫克/公斤/日(均為MRHD的155倍)劑量後，其除道出血量增加。

在哺乳中的大量身上，Lixiana®會分泌至乳汁中。
在懷孕大量的藥物分析研究後，Lixiana®會導致胎盤兩分佈到胎兒組織中。

11 臨床藥物動力學特性

概述

Lixiana®在人體吸收時，最高血清濃度均在1-2小時內達到。絕對生物利用度為62%。各種食物攝入對血清濃度的影響不大，但對於總暴露量的影響不大。在ENGAGE AF-TIMI 48和Hokusai-VTE等試驗中，Lixiana®是在餐後服用或與食物同時服用。在pH值≥6.0的條件下，Lixiana®的溶解度甚低，然而服用胃腸抑制劑，不會對Lixiana®的總暴露量造成顯著影響。

在一項針對30名健康受試者的研究中，將60毫克edoxaban緩釋劑與安慰劑和安慰劑中口服使用，或將edoxaban緩釋劑與安慰劑中口服使用，其平均AUC及C_{max}皆具相同之生物利用度。基於edoxaban生物利用度與劑量成比例之藥物動力學特性，此研究之生物利用度結果亦可能適用於較低劑量之edoxaban。

分佈

藥物的分佈係指藥物在體內之分佈。分析結果為107±19.9升。
體外試驗顯示edoxaban的結合率為55%。在每日一次服用後，Lixiana®不會產生具有臨床意義的累積現象(累積比:1.14)。穩定態濃度可於3天內達成。

生物轉化

原型Lixiana®為血清內的主要型態。Lixiana®的代謝途徑包括水解(由羧基酯酶1)、結合(conjugation)或氧化(由CYP3A4/5催化)(<10%)。Lixiana®具有三種活性代謝物，其主要代謝產物(M-4)經由水解生成，但在健康受試者中，佔藥物總暴露量的不到10%。其他代謝產物的暴露量則不到5%。Lixiana®為外排由糖蛋白P-糖蛋白(P-gp)的受質，但此種外排蛋白(例如由糖蛋白P-糖蛋白OATP1B1、有機陰離子OAT1或OAT3)或有機陰離子轉輸蛋白OCT2的受質。其活性代謝物為OATP1B1的受質。

排泄

在健康受試者中，總清除率估計為22±3升/小時;50%是由腎臟排出(11升/小時)。腎臟所排出的量佔服用劑量的35%。其他藥量的清除方式則為代謝作用以及腸道排泄的排泄作用。穩態的半衰期(t_{1/2})為10-14小時。

總體非線性

在健康受試者中，從15毫克到60毫克的劑量，Lixiana®具有大致上與劑量呈正比的藥物動力學特性。

患者病人

在第三期臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，腎臟功能及體重納入考量後，可發現年齡對Lixiana®的藥物動力學特性並無顯著臨床上的顯著影響。

腎功能不全

相較於腎功能正常者，輕度(CrCl>30-50毫升/分鐘)、中度(CrCl:30-50毫升/分鐘)和重度(CrCl<30毫升/分鐘)但尚未接受透析治療)腎功能不全的受試者，其血清AUC會分別上升32%、74%和72%。在腎功能不全病人中，Lixiana®代謝物分布不同，會形成較多量的活性代謝物。

不論腎功能如何，Lixiana®血漿濃度與抗第Xa因子活性間均存在線性關係。

本期研究並未直接觀察到新的受試者，其他研究亦曾比較健康受試者高出93%。

族群藥物動力學模型顯示，重症腎功能不全(CrCl:15-29毫升/分鐘)病人的總暴露量為腎功能正常者的兩倍。

根據CrCl分類的抗第Xa因子活性

以下表13.4為各總暴露量與CrCl分類的Lixiana®抗第Xa因子活性。

表12-4：根據肌酐清除率分類的Lixiana®比第Xa因子活性

Lixiana®劑量	CrCl (毫升/分鐘)	Lixiana®的預期比第Xa因子活性(U/ml) ^a	Lixiana®的預期比第Xa因子活性(U/ml) ^a
中位數 [範圍 2.5 – 97.5%]			
預防中風與全身性栓塞：NNAF			
30 毫克 QD	≥30 至≤50	2.92 [0.33 – 5.88]	0.53 [0.11 – 2.06]
60 毫克 QD ^b	>50 至≤70	4.52 [0.38 – 7.64]	0.83 [0.16 – 2.61]
	>70 至≤90	4.12 [0.19 – 7.55]	0.68 [0.05 – 2.33]
	>90 至≤110	3.82 [0.36 – 7.39]	0.60 [0.14 – 3.57]
	>110 至≤130	3.16 [0.28 – 6.71]	0.41 [0.15 – 1.51]
	>130	2.76 [0.12 – 6.10]	0.45 [0.00 – 3.10]
治療 DVT、治療 PE 與預防 DVT 與 PE (VTE)			
30 毫克 QD	≥30 至≤50	2.21 [0.14 – 4.47]	0.22 [0.00 – 1.09]
60 毫克 QD ^b	>50 至≤70	3.42 [0.19 – 6.13]	0.34 [0.00 – 3.10]
	>70 至≤90	2.97 [0.24 – 5.82]	0.24 [0.00 – 1.77]
	>90 至≤110	2.82 [0.14 – 5.31]	0.20 [0.00 – 2.52]
	>110 至≤130	2.64 [0.13 – 5.57]	0.17 [0.00 – 1.86]
	>130	2.39 [0.10 – 4.92]	0.13 [0.00 – 2.43]

^a ≤60 公升的低體重患者使用特定 P-糖蛋白(P-gp)抑制劑者將劑量降低至 30 毫克，給藥後相當於 C_{max} (於給予 Lixiana®後 1-3 小時收集樣品後計算)

^b 給藥相當於 C_{max}

儘管 Lixiana®治療為長期服用，在 Lixiana®治療可預期進行臨床試驗的特別情況下，仍可採用較低劑量的比第 Xa 因子活性定量法來評估其抗凝作用，例如：過度與緊急手術(請同時參閱 4.4.5.1 節)。

血液透析

一次為期 4 小時的血液透析過程可使 Lixiana®的藥量下降至 90%。

肝功能不全

與相對應的抗凝劑相比較，程度或中度肝功能不全病人的藥物動力學特性和藥效學特性與之相當。Lixiana®尚未有關於嚴重肝功能不全病人的研究(參見第 12.3 節)。

性別

在第三期臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，將觀察加入考量後，

可發現性別對於 Lixiana®的藥物動力學特性並無額外臨床上的顯著影響。

族群

在臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，可發現亞洲人、非亞洲人的尖峰及總藥量相近。

體重

在臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，相較於體重中位數較高(84 公斤)的病人，體重中位數較低(55 公斤)的病人，其 C_{max} 和 AUC 分別高出 40% 和 13%。在第三期臨床試驗中(涵蓋非劑量調整及靜脈注射 warfarin 相連出血事件較少，體重 ≤ 60 公斤的病人服用劑量減半的 Lixiana®，結果顯示 warfarin 相連出血事件較少)。

藥物動力學/藥效學關係

PT[Prothrombin time]、INR、aPTT[activated partial thromboplastin time]和抗第 Xa(anti-Factor Xa)均在四因子活性均與 Lixiana®濃度呈現線性相關。

12 臨床試驗資料

臨床試驗安全性

預防中風及全身性栓塞

針對心房纖維顫動的 Lixiana®臨床試驗計畫，其目的在於在具有中至高度中風及全身性栓塞風險的非劑量調整(Non-Voluntarily Atrial Fibrillation; NVAF)病人中，證明兩倍劑量組別的 Lixiana®相較於 warfarin 在預防中風和全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)上的藥效及安全性。

在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中(此為一項事件驅動、第三期、多中心、隨機、雙盲、雙虛賦、平行分組試驗)，21,105 名平均年齡 75 歲、高血壓、年齡大於 75 歲、糖尿病、中風(CHADS₂)分數為 2.8 分的受試者隨機分配至每日一次 Lixiana® 30 毫克治療組，或每日一次 Lixiana® 60 毫克治療組或 warfarin 組。兩組 Lixiana®治療組中的受試者若滿足下列一項或多項臨床因子，需將其劑量減半：中風史功能不全(CrCl: 30-50 毫升/分鐘)、體重偏低(≤ 60 公斤)、服用特定 P-糖蛋白抑制劑(verapamil, quinidine, diltiazem)。

主要藥效評估指標是中風和 SEE 所組成的複合式指標。次要藥效評估指標包括：由中風、SEE 及出血(CV)所組成的複合式指標；重大不良心血管事件(major adverse cardiovascular event; MACE)，是由非致命性心梗死(MI)、非致命性中風、非致命性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)及致命性中風(CV)所組成或由出血所引起的事件組成的複合式指標；及由中風、SEE 和所有死亡事件所組成的複合式指標。

Lixiana® 60 毫克及 30 毫克治療組的試驗藥物治療時間中位數分別為 2.5 年、Lixiana® 60 毫克及 30 毫克治療組的試驗藥物治療時間中位數分別為 2.8 年、60 毫克及 30 毫克治療組的治療人數中位數分別為 15,471 人/年和 15,840 人/年；而 60 毫克及 30 毫克治療組的治療人數中位數分別為 19,191 人/年和 19,216 人/年。

在 warfarin 組中，TTTR (維持於治療範圍內 INR 2.0 至 3.0 的時間)中位數為 68.4%。

藥效主要分析目的在於證明 Lixiana®相較於 warfarin 對於修正後意向治療(modified intention to treat; mitT)族群治療期間或最後一劑後 3 日內發生中風或 SEE 上的劣者性。有關中風或 SEE 的主要藥效指標，Lixiana® 60 毫克及 30 毫克治療組的劣者性(hazard ratio; HR) 97.5% CI 下限低於事先限定的劣者性臨界值 1.39(表 4.5)。

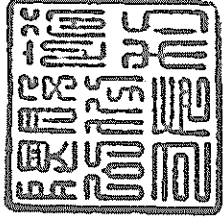


表 4-5: ENGAGE AF-TIMI 48 研究的中風和 SEE(mITT, 治療期)

主要指標	Lixiana®60 毫克 (含劑量降低至 30 毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
首次中風/SEE ^a		
n	182	232
事件發生率(%/yr) ^b	1.18	1.50
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
不劣性 P 值 ^c	<0.0001	
首次缺血性中風		
n	135	144
事件發生率(%/yr) ^b	0.87	0.93
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
首次出血性中風		
n	40	76
事件發生率(%/yr) ^b	0.26	0.49
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
首次 SEE		
n (%/yr) ^b	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

縮寫: HR=相對於 warfarin 的危險比, CI=信賴區間, n=事件數, mITT=修正後意向治療族群, N=mITT 族群受試者人數, SEE=全身性栓塞事件, yr=年。

- ^a 一名受試者可出現於多行中。
- ^b 事件發生率(%/yr)計算方式為事件數/受試者年總量。
- ^c 雙尾 P 值係依據不劣性結果值 1.38 得出。

在 ITT 族群(依中性分析)的全研究期間, Lixiana® 60 毫克組有 296 名受試者發生中風或 SEE(每年 1.57%)。warfarin 組則有 337 名受試者(每年 1.80%)。相較於接受 warfarin 治療的受試者, Lixiana® 60 毫克組的 HR 為 0.87 (95% CI: 0.71, 1.07, 優越性 p=0.008)。

在次群組分析中, 在顯著於 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中(因為體重 ≤ 60 公斤、患有中度腎功能不全、或服用 P 糖蛋白抑制劑)調整為 30 毫克的 60 毫克治療組受試者方面, 主要評估指標的事件發生率為每年 2.29%; 而在相對應的 warfarin 組受試者方面, 事件發生率則為每年 2.66% (HR (95% CI): 0.86 (0.66, 1.13))。

在預設之主要次群組(必須排除劑量者), 包括根據年齡、體重、性別、腎功能狀態、先前的中風或暫時性腦缺血事件、胺基酸和 P 糖蛋白抑制劑劑量方面, 其療效結果與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

最低 3 個四分位數 (INR TTR ≤ 57.7% 至 ≤ 73.9%) 中, INR 於目標範圍內 (INR TTR) 平均時間較短的 warfarin 中心其主要指標危險比 (Lixiana® 60 毫克相較於 warfarin) 為 0.73-0.80。warfarin 治療最佳對照的中心則為 1.07 (INR 值 > 73.9% 位於治療範圍內的第 4 個四分位數)。

Lixiana® 相較於 warfarin 在主要研究結果(中風/SEE)的腎功能分析有統計上顯著的交互作用 (p 值 0.0042; mITT, 全研究期間)。

表 4-6 為 ENGAGE AF-TIMI 48 研究中 NVAF 病人依控制劑量清除率分組的缺血性中風/SEE, 兩個治療組的事件率均隨着 CrCl 的增加而降低。

表 4-6: ENGAGE AF-TIMI 48 研究中 mITT 分析集於全研究期間依控制劑量清除率分組的缺血性中風/SEE

CrCl 次群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)		Warfarin (N = 7,012)	
	n	事件數 (%/年)	n	事件數 (%/年)
≥ 30 至 ≤ 50	1,302	63	1,305	67
> 50 至 ≤ 70	2,093	85	2,106	95
> 70 至 ≤ 90	1,661	45	1,703	50
> 90 至 ≤ 110	927	27	960	26
> 110 至 ≤ 130	497	14	469	10
> 130	462	10	418	3
				0.25

縮寫: CrCl=肌酐清除率; N=mITT 族群全研究期間的受試者人數; mITT=改良式治療意向; n=次群組受試者人數; HR=相較於 warfarin 的危險比; CI=信賴區間, * 是單一治療組事件 < 5 則未分析 HR。

腎功能次群組的次要療效指標分析結果與主要指標分析結果相似。

使用全研究期間的 ITT 進行優越性檢定。
Lixiana® 60 毫克治療組發生中風與 SEE 的受試者人數少於 warfarin 組分別為每年 1.57% 與 1.80%, HR 為 0.87 (95% CI: 0.71, 1.07, 優越性 p=0.008)。

相較於 Lixiana® 60 毫克治療組與 warfarin 組中風、SEE 與 CV 死亡 HR (95% CI) 的事先制定複合指標為 0.87 (0.76, 0.99), MACE 為 0.89 (0.78, 1.00), 中風、SEE 與所有原因死亡之 HR 為 0.90 (0.80, 1.01)。
ENGAGE AF-TIMI 48 研究中, 接受 Lixiana® 60 毫克(含降低劑量至 30 毫克者)受試者的所有原因死亡(劑量為死亡)為 769 名(每年 3.99%), 相較之下, warfarin 組為 836 名(每年 4.35%) [HR (95% CI): 0.91 (0.83, 1.01)]。

依按腎功能次群組 (Lixiana® 相較於 warfarin) 的所有原因死亡 (設定為死亡); CrCl 30 至 ≤ 50 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 0.81 (0.68, 0.97)]; CrCl > 50 至 < 80 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 0.87 (0.75, 1.02)]; CrCl ≥ 80 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 1.15 (0.95, 1.40)]。

2022年8月5日(第7版)

Lixiana[®]60 毫克(含劑量降低至 30 毫克)是出血性 warfarin 為低[HR (95% CI): 0.86 (0.77, 0.97)]的心血管死亡率。
依從性功能力(Lixiana[®]相較於 warfarin)的最低出血性死亡率: CCI 30 至 50 毫克分組[HR (95% CI): 0.80 (0.65, 0.99)]; CCI >50 至 <80 毫克分組[HR (95% CI): 0.75 (0.62, 0.90)]; CCI ≥ 80 毫克分組[HR (95% CI): 1.16 (0.92, 1.46)]。

主要安全性評估結果為重大出血。

在重大出血方面, Lixiana[®]60 毫克治療組相較於 warfarin 組有顯著的風險下降現象(分別為每年 2.75%和 3.45%) [HR (95% CI): 0.80 (0.71, 0.91); p = 0.0009]。體內出血分別為每年 0.33%和 0.85% [HR (95% CI): 0.47 (0.34, 0.63); p < 0.0001]。以上及其他出血類型數據如表 6-7。

致命出血事件在 Lixiana[®]60 毫克治療組也顯著少於 warfarin 組(0.21%和 0.38%) [HR (95% CI): 0.55 (0.36, 0.84); 優越性檢定的 p 值 = 0.0059]。這主要歸因於致命性體內出血事件的減少 [HR (95% CI): 0.58 (0.35, 0.95); p = 0.0312]。

表 6-7: ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中的出血事件 - 安全性治療組分析

	Lixiana [®] 60 毫克 (含劑量降低至 30 毫克) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
重大出血 ^a	418	524
事件發生率(%/yr) ^a	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p 值	0.0009	
體內出血 ^b	61	132
事件發生率(%/yr) ^a	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
p 值	0.0009	
致命出血 ^c	32	59
事件發生率(%/yr) ^a	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
p 值	0.0059	
出血相關之非重大出血 ^d	1,214	1,396
事件發生率(%/yr) ^a	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
p 值	0.0001	
任何機構的出血 ^e	1,865	2,114
事件發生率(%/yr) ^a	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	
p 值	0.0001	

腳註: CCI=體內出血; HR=相對於 warfarin 的危險比; CI=信賴區間; CTRNM=治療組之非重大出血事件; n=發生事件的患者人數; N=安全性治療組內患者總人數; yr=年。

^a事件發生率(%/yr)的算法為事件數除以患者人數。
^b體內出血包含系統性出血性中風、蜘蛛網膜下腔出血、腹膜上/下出血、以及含有嚴重出血性轉機 (hemorrhagic conversion) 現象的缺血性中風。所有在達到受測血管中腔隙內出血電子數據報告表上所通報。

2022年8月5日(第7版)

其他研究人員所註的體內出血, 即資料入組內出血事件集中, 任何出血事件的出血, 包含對病人造成最高級別上顯著。

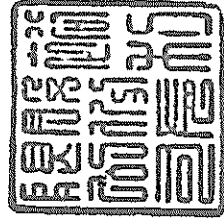
註: 依從性功能力多項式模型上顯著事件, 即可印出輸入多項式模型中。
分析中輸入的多項式模型主要事件, 則顯示 ENGAGE AF-TIMI 48 研究中 NVAF 病人依從性功能力事件分類的重大, 並在體內出血, 而治療組的事件率均顯著 CCI 升高而降低。

表 8: ENGAGE AF-TIMI 48 研究中安全性分析基於治療組間依從性功能力事件分類

CrCl 試驗群 血(毫升/分鐘)	Lixiana [®] 60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)		
	n	事件數	事件發生率(%/年)	n	事件數	事件發生率(%/年)
≥30 至 ≤50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23
>50 至 ≤70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77
>70 至 ≤90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08
>90 至 ≤110	927	29	1.33	960	56	2.48
>110 至 ≤130	497	20	1.70	469	24	2.14
>130	462	13	1.18	418	21	2.08

表 8-9: ENGAGE AF-TIMI 48 研究中安全性分析基於治療組間依從性功能力事件分類

CrCl 試驗群 血(毫升/分鐘)	Lixiana [®] 60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)		
	n	事件數	事件發生率(%/年)	n	事件數	事件發生率(%/年)
≥30 至 ≤50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72
>50 至 ≤70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50
>70 至 ≤90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23
>90 至 ≤110	927	2	0.09	960	3	0.13
>110 至 ≤130	497	1	0.08	469	5	0.44
>130	462	2	0.18	418	0	0.00



2022年8月制訂(第28版)

已刪除!

已刪除!!

已註銷 [C/2019] 內文修訂至 "13.3 儲存條件"

已註銷 [C/2019] 內文修訂至 "13.3 儲存條件"

15 其他

SmPC 26Nov2020 更新+ JPP1 25Aug2021 更新

製造商: Daiichi Sankyo Europe GmbH
(P) Linpoldstraße 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany
(G) Zielautschstraße 48, 81279 Munich, Germany
總商: 台灣第一三共股份有限公司
地址: 台北市松山區 223 段 13 樓
電話: (02) 8772-2250
台灣第一三共株式會社授權使用註冊商標

2022年8月制訂(第28版)

已刪除!

已刪除!!

已刪除:

已刪除: ml

已刪除: min

已刪除: kg

已刪除: mg

受試者: 與每日一次 edoxaban (60 毫克) 併用 enoxaparin/warfarin 以維持治療的 INR 為 2.0-3.0 (隨機 1:1) 做比較, warfarin 的 TTR 平均值為 70.89%。總共 2149 名受試者用 edoxaban (N=1067) 或 enoxaparin/warfarin (N=1082) 治療。如果存在下列一種或多種危险因素, 中度腎功能不全 (CrCl 30-50 毫升/分鐘), 體重較輕 (<60 公斤) 及併用特定 P-gp 抑制剂, edoxaban 治療組則接受每日一次 30 毫克治療。多數 edoxaban 和 warfarin 組的受試者進行過心臟衰竭 (分別為 83.79% 和 78.99%) 或主動脈狹窄 (分別為 6.66% 和 8.69%)。採用包含過心臟衰竭 (TTE) 列等 (在開始後 3 天內) 或常規心臟衰竭 (至少 21 天的前治療), 受試者在進行心臟衰竭治療時接受治療 28 天。

主要療效結果為處所有中風, 全身性栓塞事件, 心脫離和心血管死亡。Edoxaban 組 (N=1095) 共發生 5 例 (0.59%, 95% 信賴區間 0.159%-1.069%) 而 warfarin 組 (N=1104) 有 11 例 (1.0%, 95% 信賴區間 0.509%-1.789%); OR 為 0.46 (95% 信賴區間 0.12-1.43); ITT 分析設定整個研究期間之平均時間為 66 天。

主要安全性結果為出血嚴重度和出血相關之非重大出血。Edoxaban 組 (N=1067) 共發生 16 例 (1.5%, 95% 信賴區間 0.869%-2.429%) 而 warfarin 組 (N=1082) 有 11 例 (1.0%, 95% 信賴區間 0.51%-1.819%); OR 為 1.48 (95% 信賴區間 0.64-3.55); 安全性分析設定為治療期間。

本觀察性研究顯示, 在心臟衰竭的情況下, 兩個治療組在重大、臨床相關之非重大出血和出血治療的比例很低。

兒童適用
歐洲藥物管理局已批准 Lixiana® 用於一個或更多兒童以預防動脈狹窄、治療及預防栓塞相關研究結果的發表 (有關兒童使用的相關資料請參閱 4.2-4.3 節)。

已註銷 [C/1019] 內文修訂至 "13.1 包裝"

6.4 特殊條件

6.4.1 特殊條件

6.4.2 不適用

不適用

13 包裝及儲存

13.1 包裝

聚氯乙烷/玻璃瓶, 每盒含 28 顆膠囊, 含 7 x 1 顆膠囊。

13.2 6.4.3 有效期

請參見外盒資訊。

13.3 6.4.4 特殊條件及注意事項

儲存於 30°C 以下。

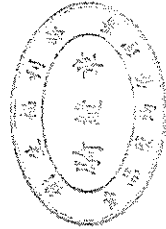
13.4 儲存注意事項

本藥品應在何種特殊條件下保存。

6.5 容器材料與材料

6.6 特殊條件及注意事項

任何未使用的藥品或藥料應在何種特殊條件下保存。



里先安膜衣錠60毫克
Lixiana F.C.Tablets 60mg

衛部藥輸字第 026599 號
須由醫師處方使用
版本日期 2022-06-21
版次 2

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每顆膜衣錠含有15毫克、30毫克、60毫克edoxaban。

1.2 賦形劑

里先安®膜衣錠15, 30, 60毫克

錠劑賦形劑:

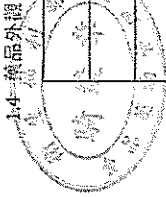
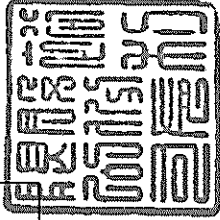
15 毫克	30 毫克	60 毫克
Mannitol	Mannitol	Mannitol
Pregelatinized starch	Pregelatinized starch	Pregelatinized starch
Crospovidone	Crospovidone	Crospovidone
Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate	Magnesium stearate	Magnesium stearate

錠劑膜衣:

15 毫克	30 毫克	60 毫克
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Titanium dioxide	Titanium dioxide	Titanium dioxide
Talc	Talc	Talc
Carnauba wax	Carnauba wax	Carnauba wax
Iron oxide yellow	Iron oxide red	Iron oxide yellow
Iron oxide red		

1.3 劑型

膜衣錠。



里先安®膜衣錠	顏色及字樣
15 毫克	橘色圓形膜衣錠，刻有「DSC L15」字樣。
30 毫克	粉紅色圓形膜衣錠，刻有「DSC L30」字樣。
60 毫克	黃色圓形膜衣錠，刻有「DSC L60」字樣。

2 適應症

- 預防非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)合併以下至少一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。
危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡≥75歲、糖尿病、曾發生中風或暫時性腦缺血(transient ischemic attack; TIA)。
- 在初始5到10日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Lixiana®可用於治療靜脈性血栓(Venous thromboembolism; VTE)・靜脈性血栓(Venous thromboembolism; VTE)包括深層靜脈性血栓(Deep Vein Thrombosis; DVT)及肺性肺栓塞(Pulmonary Embolism; PE) (有關血流力學不穩定的PE病人，請參閱6.8節其他族群)

3 用法及用量

3.1 用法用量

預防中風及全身性栓塞

建議劑量為每日一次Lixiana®60毫克。

病人應長期接受Lixiana®治療。

因電解質床試驗中顯示，使用Lixiana®每日60毫克相對於warfarin，在肌酸酐清除速率(CrCl)大於95毫升/分鐘的非瓣膜性心房纖維顫動病人中有顯著增加缺血性中風的風險，因此無法提供肌酸酐清除速率(CrCl)大於95毫升/分鐘的非瓣膜性心房纖維顫動病人之Lixiana®建議使用劑量。

治療DVT・PE

建議劑量為接受至少5日非經腸道抗凝血劑(parenteral anticoagulant)注射治療後開始每日一次

Lixiana®60毫克(請參閱10.2節)。

Lixiana®與抗凝血劑注射治療不應同時使用。

DVT與PE的治療時程應依據病人個別情況評估治療利益與出血風險後決定(請參閱5.1節)。
用於非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)和靜脈性血栓(thromboembolism (VTE))病人，如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次Lixiana®30毫克：

- 中度或重度腎功能不全(肌酸酐清除率[CrCl]為15 - 50毫升/分鐘)

≤ 60公斤

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依服年長病人的年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

表1：NVAF與VTE (DVT及PE)的劑量摘要

給藥方式指引摘要		
建議劑量		60 毫克Lixiana® 每日一次
病人有下列一種以上臨床因素時的建議劑量：		
腎功能不全	中度或重度 (CrCl 15 - 50 毫升/分鐘)	30 毫克Lixiana® 每日一次
體重過輕	≤ 60 公斤	
P糖蛋白 (P-gp) 抑制劑	Cyclosporine、dronedarone、 erythromycin、ketoconazole	

註：用於NVAF病人預防中風及全身性栓塞治療，需依據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量-老年病人)，考量降低劑量至每日一次15毫克。

漏服藥物

若漏服一劑Lixiana®，應立即補服該劑藥物，並於隔天按照每日一次的建議用法繼續用藥。病人不

得於同一天服用兩倍的處方劑量做為補漏服服劑量。

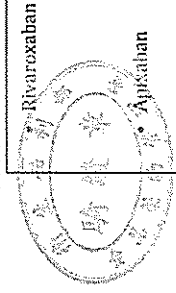
由其他藥物轉換成Lixiana®以及由Lixiana®轉換成其他藥物

持續服用抗凝劑對於非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)和靜脈栓塞

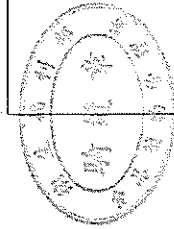
(Venous thromboembolism; VTE)病人是相當重要的。在某些情況下可能必須調整抗凝劑的治療

表2：抗凝劑治療NVAF及VTE (DVT及PE)之轉換方法

由其他藥物換成Lixiana®		
由	換成	建議
維生素K拮抗劑(vitamin K antagonist; VKA)	Lixiana®	停用維生素K拮抗劑，並於國際標準凝血時間比(INR) ≤ 2.5時開始服用Lixiana®。
新型口服抗凝劑 • Dabigatran	Lixiana®	停用dabigatran、rivaroxaban或apixaban，並於下一劑預定服用時間點開始服用Lixiana®(參見第10.2節)。



Rivaroxaban 注射型抗凝劑	Lixiana®	不得同時給予下列藥物。 皮下注射抗凝劑(即：low molecular weight heparin (LMWH)、fondaparinux)； 停用皮下注射抗凝劑，並於下一劑預定服用劑注射時開始服用Lixiana®。
由Lixiana®換成其他藥物		
由	換成	建議
Lixiana®	維生素K拮抗劑	Lixiana®轉換至VKA期間可能會有抗凝血作用不足的情況。在轉換期間，應確保維持具有足夠的抗凝血作用。 口服給藥： 使用60毫克劑量的病人，應以每日一次Lixiana® 30毫克併用適當的維生素K拮抗劑劑量。 使用30毫克劑量的病人(如合併下列一項或多項臨床因素：中度至重度腎功能不全(肌酐清除率[CrCl]為15 - 50毫升/分鐘)，體重偏低，併用某些P糖蛋白(P-gp)抑制劑)，應以每日一次的Lixiana® 15毫克併用適當的維生素K拮抗劑劑量。 病人不得為了快速達到INR 2至3的穩定數值而接受VKA的負荷劑量(loading dose)。建議依據臨床使用狀況以及病人是否曾使用VKA，考量使用VKA的維持劑量，或依據配合INR的VKA治療流程決定(INR driven VKA treatment algorithm)。應在達到INR ≥ 2.0時停用Lixiana®，大部分病人(85%)應可在合併使用Lixiana®與



		VKA 14日內達到INR ≥ 2.0，建議於14日後停用Lixiana [®] ，並且持續調整VKA劑量，以達到INR 2至3。 在合併治療期間的前14日，建議測量每日服用Lixiana [®] 前INR至少3次，以減少Lixiana [®] 對於INR測量值的影響，合併使用Lixiana [®] 與VKA可使Lixiana [®] 給藥後的INR增加達46%。
		注射給藥： 停用Lixiana [®] ，並於下一劑Lixiana [®] 的預定用藥時間點注射抗凝劑及口服維生素K拮抗劑，一旦達到穩定且≥ 2.0的INR數值，即應停用抗凝劑注射並繼續使用口服維生素K拮抗劑。
Lixiana [®]	新型口服抗凝劑	停用Lixiana [®] ，並於下一劑Lixiana [®] 的預定用藥時間點開始服用新型口服抗凝劑。
Lixiana [®]	注射型抗凝劑	不得同時給予這些藥物，停用Lixiana [®] ，並於下一劑Lixiana [®] 的預定用藥時間點開始注射抗凝劑。

3.2 調製方式

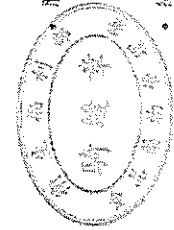
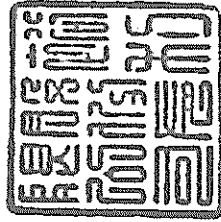
口服。Lixiana[®]是否搭配食物服用並無限制(參見第11節)。
對於無法吞服整顆錠劑之病人，可將Lixiana[®]錠劑壓碎混合於水中或蘋果泥中，立即口服使用(參見第11節)。
或者，可以將Lixiana[®]錠劑壓碎後懸浮於少量水中，立即經由鼻胃管給藥，之後並應以水沖洗(參見第11節)。
壓碎的Lixiana[®]錠劑在水和蘋果泥中穩定長達4小時。

3.3 特殊族群用法用量

老年病人
無須調降劑量(參見第11節)。
對於符合下列兩個標準的老年病人(大約80歲以上)，應仔細評估Lixiana[®]的給藥適應性，同時考量治療益處和出血風險，必要時可考慮口服Lixiana[®]每日一次15毫克(請參閱5.1節和12節臨床試驗資料 日本第III期研究)。

- 至少具有下列一項出血因素：
 - 重要器官出血史，包括腦內出血、眼內出血和腸胃道出血

- 低體重



(≤45公斤)
則酸酐清除率[CrCl] ≥15 毫升/分鐘且<30 毫升/分鐘

- 經常使用非類固醇抗炎藥

- 抗血小板藥物的使用

- 因有出血風險而無法接受常用劑量Lixiana[®]或其他核准劑量的口服抗凝劑

腎功能不全

在使用Lixiana[®]治療病人前，應計算肌酸酐清除率[CrCl]以評估病人的腎功能，並依據病人腎功能給予正確建議劑量[CrCl 15-50毫升/分鐘(30毫克每日一次)]或[CrCl > 50毫升/分鐘(60毫克每日一次)](請參閱5.1節)。

註：用於NVAF病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酸酐清除率[CrCl] ≥15 毫升/分鐘且<30 毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量：老年病人)，應考慮降低劑量至每日一次15毫克。

- 於治療期間若腎功能改變時(例如：低血容量症、脫水與併用特定藥物時)應評估腎功能，Lixiana[®]使用Cockcroft-Gault法來估計腎功能(CrCl，以毫升/分鐘表示)，公式如下：

- 以μmol/L表示肌酸酐時：

$$1.23 \times (140 - \text{年齡}) \times \text{體重} [\text{公斤}] (\text{若為女性則乘以} 0.85)$$

血清肌酸酐[μmol/L]

- 以毫克/分升表示肌酸酐時：

$$(140 - \text{年齡}) \times \text{體重} [\text{公斤}] (\text{若為女性則乘以} 0.85)$$

72 × 血清肌酸酐[毫克/分升]

建議於Lixiana[®]治療前與治療期間，使用本法評估病人的CrCl。

輕度腎功能不全(CrCl > 50 - 80 毫升/分鐘)病人的建議劑量為每日一次Lixiana[®]60毫克。

中度或重度腎功能不全(CrCl : 15 - 50 毫升/分鐘)病人的建議劑量為每日一次Lixiana[®]30毫克(參見第11節)。

註：用於NVAF病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酸酐清除率[CrCl] ≥15 毫升/分鐘且<30 毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量：老年病人)，應考慮降低劑量至每日一次15毫克。

末期腎病(ESRD)(CrCl < 15 毫升/分鐘)或接受透析的病人不建議使用Lixiana[®](參見第5.1節和11節)。

肝功能不全



患有經認定可能帶來相當程度之重大出血風險的病灶或病症，這可能包括：當前或近期發生胃腸道潰瘍、存在具有高出血風險的惡性腫瘤、近期發生肺部或脊髓傷害、近期接受腦部、脊髓

Lixiana[®]，請注意Lixiana[®]發揮抗凝血液效的所需時間為1-2小時。若術中或術後無法使用口服藥物，可考慮注射抗凝血液劑(參見第3節)。

服用Lixiana[®]時，應避免服用可能影響其血液作用的藥物。

服用Lixiana[®]時，應避免服用可能影響其血液作用的藥物。這些藥物包括乙炔水楊酸(acetylsalicylic acid; ASA)、P2Y₁₂血小板抑制劑、其他抗血小板藥物、血管收縮劑、選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)或血清素-正腎上腺素再回收抑制劑(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)，以及長期使用的非類固醇消炎藥(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) (參見第3.3節特殊族群：老年病人與第7節)。

人工心臟瓣膜與中度至重度二尖瓣狹窄

Lixiana[®]目前仍無使用於機械性心臟瓣膜之病人、生物性心臟瓣膜術後的前3個月內無論是否合併心房顫動之病人、或中度至重度二尖瓣狹窄病人的研究。因此，Lixiana[®]不建議使用於這類病人。

5.3 操作機械能力

Lixiana[®]對於駕駛及機械操作能力沒有影響或影響非常微小。

5.4 實驗室檢測

儘管Lixiana[®]治療無需定期監測，仍可採用校正後的抗第Xa因子(anti-FXa)活性定墨法來估計抗凝作用，以協助於特別情況下進行臨床決定，例如：過量與緊急手術(請同時參閱11節)。Lixiana[®]會因抑制第Xa因子(Factor Xa; FXa)而延緩標準凝血檢測結果，例如：凝血酶原時間(PT)、INR與部分凝血活酶時間(aPTT)。然而，這些凝血檢測在預期治療劑量所觀察到的變化小且變異程度高，因而不適合使用於監測Lixiana[®]的抗凝作用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦服用Lixiana[®]的安全性及療效尚未確立。動物實驗曾顯示Lixiana[®]具有生殖毒性(參見第10.3節)。鑑於潛在的生殖毒性、出血風險，以及Lixiana[®]可通過胎盤的證據，Lixiana[®]禁止用於懷孕婦女(參見第4節)。

6.2 哺乳

哺乳中的女性服用Lixiana[®]的安全性及療效尚未確立。動物研究的資料顯示Lixiana[®]會被分泌至乳汁中。因此Lixiana[®]禁止於哺乳期間使用(參見第4節)。使用者必須在停止哺乳或停用/停止治療之間擇一。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性

具有生育能力的女性應避免接受Lixiana[®]治療期間懷孕。

具有生育能力的女性

過去尚無特定的Lixiana[®]人體試驗曾評估其對生育力的影響，一項於大體身上進行的雄性及雌性生育力試驗並未觀察到任何影響(參見第10.3節)。

6.5 老年人

由於可能增加出血風險，因此，老年病人應謹慎併用Lixiana[®]與acetylsalicylic acid (ASA)。

NVAF老年病人(約80歲以上)伴隨有高出血風險，必要時需考慮降低劑量至每日一次15毫克。(請參閱第3.3節特殊族群用法用量：老年病人)。

6.6 肝功能不全

Lixiana[®]不建議使用於重度肝功能不全病人(參見第3及11節)。

輕度或中度肝功能不全病人應謹慎使用Lixiana[®] (請參閱3節)。

臨床試驗排除肝臟酵素升高(ALT/AST > 2 x ULN)或總膽紅素≥1.5 x ULN的病人。因此，Lixiana[®]應謹慎使用於此族群(請參閱3及11節)。開始Lixiana[®]治療前應進行肝功能檢測。

接受Lixiana[®]治療超過1年的病人，建議定期監測肝功能。

6.7 腎功能不全

腎功能不全

相較於腎功能正常者，輕度(CrCl > 50 - 80 毫升/分鐘)、中度(CrCl : 30 - 50 毫升/分鐘)和重度(CrCl < 30 毫升/分鐘)並未接受透析)腎功能不全的受試者，其血漿曲線下面積(area under curve; AUC)會分別上升32%、74%和72% (劑量調降方式請見第3節)。

針對末期腎病的病人或正接受透析治療的病人，不建議使用Lixiana[®] (參見第3及11節)。

NVAF病人的腎功能

相較於使用warfarin治療良好的病人，曾觀察到Lixiana[®]在CrCl升高之病人有療效較低的趨勢(請參閱12節臨床試驗資料)。

腎功能的評估：所有病人應在開始治療與隨後臨床上有需要時監測CrCl (請參閱11節)。

6.8 其他族群

血流量學不穩定PE病人或需要血栓溶解或肺栓清除術的病人

因為尚未建立Lixiana[®]使用於下列臨床情況的安全性與療效，Lixiana[®]不建議作為替代傳統肝素用於血流力學不穩定的肺栓塞病人，或者可能接受血栓溶解或肺栓清除術的病人。

患有活動性癌症的病人

目前尚未建立Lixiana[®]用於治療及/或預防活動性癌症病人VTE的療效與安全性。

抗磷脂症候群(antiphospholipid syndrome, APS)的病人

對於被診斷有抗磷脂症候群之血栓病史的病人，不建議使用direct acting oral anticoagulants (DOACs)，包括edoxaban，相較於維生素K拮抗劑的治療，尤其對於3項抗磷脂試驗 (lupus

anticoagulant, anticardiolipin antibodies以及anti-beta 2-glycoprotein I antibodies) 皆為陽性的病人，使用DOACs治療可能增加復發性血栓事件的比例。

7 交互作用

Lixiana[®]主要由上消化道(GI)吸收。因此，可增加胃排空速率與腸道蠕動的藥物或疾病，可能會降低Lixiana[®]的溶解與吸收。

P糖蛋白(P-gp)抑制劑

Lixiana[®]是P糖蛋白(P-gp) 外排運輸蛋白的受質。藥物動力學研究顯示，Lixiana[®]若與cyclosporine、dronedarone、erythromycin、ketoconazole、quinidine或

verapamil 與 P 醣蛋白 (P-gp) 抑制劑併用，會導致 Lixiana® 的血漿濃度上升，如 Lixiana® 併用 cyclosporine、dronedrone、erythromycin 或 ketoconazole，必須將劑量調降成每日一次 30 毫克 (參見第 3 節)。

依據臨床試驗，Lixiana® 併用 quinidine 和 Lixiana® 併用 verapamil 或 amiodarone 則無需調降劑量 (請參閱 3 節)。

目前未有 Lixiana® 併用其他 P 醣蛋白 (P-gp) 抑制劑包括 human immunodeficiency virus (HIV) 蛋白抑制劑之研究。

與下列 P 醣蛋白 (P-gp) 抑制劑併用時，Lixiana® 必須使用每日一次 30 毫克的劑量：

- Cyclosporine：同時使用單劑量 cyclosporine 500 毫克和單劑量 Lixiana® 60 毫克時，可使 Lixiana® 的 AUC 和 maximum serum concentration (C_{max}) 分別上升 73% 和 74%。
- Dronedrone：以每日兩次 dronedrone 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 5 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 46%。
- Erythromycin：以每日四次 erythromycin 500 毫克的劑量服用 8 天時，於第 7 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 68%。
- Ketoconazole：以每日一次 ketoconazole 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 4 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 87% 和 89%。

併用下列 P 醣蛋白 (P-gp) 抑制劑時的建議劑量為每日一次 Lixiana® 60 毫克：

- Quinidine：以每日一次 quinidine 300 毫克 (第 1 和第 4 天) 及每日三次 (第 2 和第 3 天) 的劑量服用時，於第 3 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 24 小時 AUC 和 C_{max} 分別上升 77% 和 85%。
- Verapamil：以每日一次 verapamil 240 毫克的劑量服用 11 天時，於第 10 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升約 53%。

- Amiodarone：合併給予每日一次 amiodarone 400 毫克與每日一次 Lixiana® 60 毫克會使 AUC 增加 40% 且使 C_{max} 增加 66%。此數據不具臨床上的顯著性。在 ENGAGE AP-TIMI 48 試驗中，併用和未併用 amiodarone 的受試者，其療效與安全性結果相近。

P 醣蛋白 (P-gp) 誘導劑

併用 Lixiana® 與 P 醣蛋白 (P-gp) 誘導劑 rifampicin 會降低 Lixiana® 的平均 AUC 與縮短半衰期，而可能減少其藥效學作用。併用 Lixiana® 與其他 P 醣蛋白 (P-gp) 誘導劑 (例如：phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 或 St. John's Wort) 可降低 Lixiana® 血漿濃度。Lixiana® 應謹慎併用 P 醣蛋白 (P-gp) 誘導劑。

P 醣蛋白 (P-gp) 受體

Quinidine 於第 1 至第 14 日給予每日一次 Lixiana® 60 毫克時，若合併每日二次 digoxin 0.25 毫克 (第 8 與第 9 日) 則每日一次 0.25 毫克 (第 10 至第 14 日) 的多重每日劑量，可使 Lixiana® 的 C_{max} 上升 17%，而對穩定狀態下 AUC 或 digoxin 清除率則無顯著作用。在檢驗 Lixiana® 對於 digoxin PK 的作用時，digoxin 的 C_{max} 上升約 28%，而 AUC 則上升 7%。此項數據不具臨床相關性。Lixiana® 併用 digoxin 時，無須調整劑量。

在臨床試驗中，抗血小板藥物、非類固醇消炎藥及選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) / 血清素 - 正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs) 抗凝血劑：由於出血風險會上升，因此不建議 Lixiana® 併用其他抗凝血劑 (參見第 4 節)。

乙醯水楊酸 (ASA)：ASA (100 毫克或 325 毫克) 和 Lixiana® 併用時，相較於單一服用任一種藥物的情況，會使出血時間延長。與高劑量乙醯水楊酸 (325 毫克) 併用可使 Lixiana® 的穩定態 C_{max} 和 AUC 分別上升 35% 和 32%。不建議 Lixiana® 長期合併使用高劑量乙醯水楊酸 (325 毫克)。僅應在有醫療監測的情況下合併使用 Lixiana® 與高於 100 毫克乙醯水楊酸的劑量。

在臨床試驗中允許受試者併用乙醯水楊酸 ($\leq$ 低劑量 100 毫克/日)、其他抗血小板藥物與 thienopyridine 類藥物，雖然 Lixiana® 與 warfarin 的組別結果相近，但抗凝劑併用乙醯水楊酸相較於未併用者約增加 2 倍的重大出血事件數目 (參見第 5.1 節)；併用低劑量乙醯水楊酸 ($\leq$ 100 毫克) 並未影響 Lixiana® 給予單一劑量後或穩定態的最高或總藥量。

血小板抑制劑：ENGAGE AP-TIMI 48 試驗曾允許受試者併用單一服用 thienopyridine 類的藥物療法 (例如 clopidogrel)，結果使得具有臨床意義的出血事件數目增加，但服用 Lixiana® 時的出血風險仍低於服用 warfarin 時的出血風險 (參見第 5.1 節)。

目前 Lixiana® 與雙重抗血小板藥物或與血栓溶解劑併用之經驗仍相當有限。

非類固醇消炎藥：Naproxen 和 Lixiana® 併用，相較於單一服用任一種藥物，可使出血的時間延長。Naproxen 對於 Lixiana® 的 C_{max} 和 AUC 沒有任何影響。在臨床試驗中，併用非類固醇消炎藥可使具有臨床意義的出血事件數目增加。因此長期服用非類固醇消炎藥之病人不建議併用 Lixiana®。

SSRIs / SNRIs：併用 SSRIs 或 SNRIs 與其他抗凝血劑一樣，可能存在增加病人出血的風險，因為它們被報導會對血小板造成影響 (參見 5.1 節)。

Lixiana® 對其他藥物的影響

對於併用之 digoxin，Lixiana® 可使其 C_{max} 上升 28%，但不影響其 AUC。Lixiana® 對於 quinidine 的 C_{max} 和 AUC 沒有影響。

對於併用之 verapamil，Lixiana® 可使其 C_{max} 和 AUC 分別下降 14% 和 16%。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

Lixiana® 的安全性係依據兩個第三期試驗 (21,105 名 NVAF 及 8,292 名 VTE (DVT 和 PE) 病人)，以及上市後經驗。

與 edoxaban 治療相關最常見的不良反應是流鼻血 (7.7%)、血尿 (6.9%) 和貧血 (5.3%)。出血可發生於任何部位，且可能相當嚴重，甚至致命 (參見第 5.1 節)。

不良反應列表

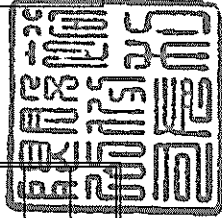
表 3 之不良反應來自於兩個第三期臨床試驗的 VTE 及 NVAF 病人以及上市後階段 (post-marketing)

Setting)發覺之不良反應。各項不良反應是依據系統器官類別(system organ class: SOC)及發生率區
分。並請用下列慣用語：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至 <
1/1,000)、罕見(≥ 1/10,000至 < 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)。

表3：治療非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈栓塞時發生的不良反應列表

系統器官類別	發生率
血液和淋巴系統疾病	
貧血	常見
血小板減少症	不常見
免疫系統疾病	
過敏	不常見
過敏性反應(Anaphylactic reaction)	罕見
過敏性水腫	罕見
神經系統疾病	
頭暈	常見
頭痛	常見
腦出血	不常見
如蛛網膜下腔出血	罕見
眼睛疾病	
結膜/角膜出血	不常見
眼內出血	不常見
心臟疾病	
心包膜出血	罕見
血管疾病	
其他出血	不常見
呼吸系統、胸腔及縱膈疾病	
流鼻血	常見
咳血	不常見

腎臟疾病	
腰痛	常見
下泌尿道出血	常見
上泌尿道出血	常見
口腔/咽部出血	常見
噁心	常見
後腹庭出血	罕見
肝臟疾病	
血中膽紅素增加	常見
γ-胺基酸轉移酶(gamma GT)增加	常見
血中鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)增加	不常見
轉胺酶增加	不常見
皮膚及皮下組織疾病	
皮膚軟組織出血	常見
皮疹	常見
瘙癢	常見
發癢疹	不常見
肌肉骨骼及結締組織疾病	
肌肉內出血(未發生腔室症候群)	罕見
關節內出血	罕見
腎臟及泌尿系統疾病	
肉眼可見之血尿/尿道出血	常見
生殖系統及乳房疾病	
陰道出血 ¹	常見
一般性反應及用藥部位狀況	
穿刺處出血	常見



肝功能檢驗異常	常見
腸胃不適及治療併發症	
手術部位出血	不常見
硬膜下出血	罕見
治療相關出血	罕見

1 計算通報率時是以臨床試驗中的女性族群作為分母，陰道出血的通報在未滿50歲的女性中相當常見，但在超過50歲的女性中則不常見。

特定不良反應的說明

出血後貧血

由於Lixiana®的藥理作用機轉，使用時可能會增加任何組織或器官有較高的潛在或明顯出血風險，而引起出血後貧血。臨床徵象、症狀與嚴重程度(包括死亡)會因出血及/或貧血的部位及嚴重程度而有所不同(請參閱9節)。在臨床研究中，觀察到長期使用Lixiana®發生結膜出血(例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血)與貧血之情形，相較於VKA治療發生比率較高。因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，可進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，以偵測潛在出血。特定病人族群可能有較高的出血風險，例如：控制不佳的嚴重高血壓病人及/或合併接受會影響止血作用治療的病人(請參閱5.1節)。經期出血可能會增加及/或延長。出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭痛或原因不明腫脹、呼吸困難與原因不明休克。

Lixiana®曾通報發生的已知嚴重出血併發症包括陰室症候群與因灌流不足引起的腎衰竭。因此，在接受抗凝血治療的病人進行評估時，均應考量出血的可能性。

8.2 臨床試驗經驗

請參閱8.1節。

8.3 上市後經驗

疑似不良反應的通報

在藥品獲准上市後，疑似不良反應的通報相當重要。這能讓藥品的效益/風險特性持續受到監測。醫護人員應對任何疑似不良反應，透過國家的通報系統進行通報。

9 過量

Lixiana®用藥過量時可引起出血。目前服用藥物過量的案例數仍相當有限。

目前Lixiana®並無可拮抗其藥效作用的專一特定解毒劑。

Lixiana®藥物過量時可考慮早期給予活性炭，以減少吸收。由於使用活性碳減少Lixiana®吸收的作法尚未於Lixiana®研發中進行特別研究，因此，此項建議是依據藥物過量的標準治療與相似成分的現有資料所提出。

出血的處理

若接受Lixiana®的病人發生出血併發症，應延後給予下個Lixiana®劑量，或在適當的情況下停止治療。Lixiana®的半衰期約為10至14小時(請參閱11節)。應依據出血的嚴重程度與部位進行不同的處理。

可在需要時進行適當的症狀性治療，例如

mechanical compression(例如：嚴重流鼻血)、手術止血、液體補充與血流力學支持、血液製品(依據相關的資訊或血液障礙給予紅血球濃厚液或新鮮冷血漿)或血小板。

在無法以除血或止血處理的危及生命出血情況，給予4因子凝血酶原複合濃縮劑(4-factor prothrombin complex concentrate (PCC)) 50 IU/公斤曾顯示可在完成輸注後30分鐘逆轉Lixiana®作用。

亦可考慮使用組織型VIIa因子(r-FVIIa)治療。然而，此產品使用於接受Lixiana®病人的臨床經驗有限。在重大出血時，應依據當地情況考慮尋求專家諮詢。

預期Protamine sulfate與維生素K不會影響Lixiana®的抗凝血活性。

目前並無Lixiana®接受者使用抗纖維蛋白溶解劑(tranexamic acid、aminocaproic acid)的經驗。也無Lixiana®接受者使用全身上身性止血劑(desmopressin、aprotinin)的經驗及科學理論基礎(scientific rationale)。由於Lixiana®的血漿蛋白結合率高，預期無法以透析排除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Lixiana®是一種具有高度選擇性、直接且可逆之第Xa凝血因子(FXa)抑制劑；FXa為凝血連鎖反應最終共同路徑(final common pathway)中的絲氨酸蛋白酶。Lixiana®可抑制游離FXa，以及凝血酶原酶(prothrombinase)的活性。凝血連鎖反應中的FXa若受到抑制，可減少凝血酶(thrombin)的生成、延長凝血時間，並降低血栓形成的風險。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：抗血栓藥物，直接凝血因子Xa抑制劑(direct factor Xa inhibitor)；ATC碼

：B01AF03

藥效學效果

Lixiana®可在1-2小時內迅速產生藥效，並產生相對應的Lixiana®暴露量(C_{max})。以抗第Xa凝血因子(anti-FXa assay)活性分析法測出的藥效學效果具有可預測的特性。Lixiana®的劑量和濃度具有相關性。由於可抑制FXa，因此Lixiana®亦可延長凝血時間，例如凝血酶原時間

(Prothrombin time; PT)及活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。在上述凝血檢測上觀察到的變化預期可於治療劑量下出現，但這些變化幅度不大且有高度的變異性，在Lixiana®抗凝血效果的監測上並無用處。

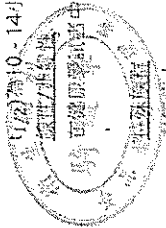
由nivaroxaban、dabigatran或apixaban轉換為Lixiana®時對凝血指標造成的影響

在臨床藥理學研究中，健康受試者曾服用每日一次rivaroxaban 20毫克、每日兩次dabigatran 150毫克，或每日兩次apixaban 5毫克，且均於第4天服用單一劑量Lixiana®60毫克進行研究。該試驗測量凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)和其他凝血生物標記(如抗第Xa凝血因子活性、aPTT)所受到的影響。結果在第4天轉換成Lixiana®之後，該試驗測量凝血酶原時間

(Prothrombin time; PT)與服用nivaroxaban和apixaban的第3天相同。在dabigatran方面，則觀察到曾接受dabigatran治療者在接受Lixiana®後表現出較單獨接受Lixiana®後有較長的活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。其原因被認為是由dabigatran治療的殘留效應所致，然而，此情況並未造成出血時間延長。

根據上述資料，從這些抗凝血劑轉換成Lixiana®時，開始服用第一劑Lixiana®的時間可落在前一劑抗凝血劑的原訂下一劑服用時間(參見第3.1節)。

11/27/2019 10:14:11 AM



11.10.3 臨床前安全性資料

根據安全藥理學、重複給藥毒性、基因毒性、致癌潛力或光毒性等傳統研究的結果，非臨床實驗顯示此藥對人體並無特殊危害。

生殖藥理學

於較高劑量下 Lixiana® 會在大鼠和兔子身上引起陰道出血，但對於經代雌大鼠的生殖表現並無影響。

在大鼠中，並未觀察到藥物對雄鼠或雌鼠生育力的影響。

在動物生殖研究中，於 200 毫克/公斤的劑量下(根據總體表面積[毫克/平方公尺]換算，約為 60 毫克/日之最大建議人體劑量[maximum recommended human dose; MRHD]的 65 倍)，可發現兔子上出現體態變異的發生率有上升現象。在大鼠和兔子身上，分別在 300 毫克/公斤/日(約為 MRHD 的 49 倍)及 200 毫克/公斤/日(約為 MRHD 的 65 倍)的劑量下會有著床後流產率增加的現象。

對兔子給予 600 毫克/公斤/日(約為 MRHD 的 195 倍)會使胎兒的骨骼變異增加。

在泌乳中的大鼠身上，Lixiana® 會分泌至乳汁中。

在懷孕大鼠的藥物分佈試驗中，Lixiana® 會穿過胎盤而分佈到胎兒組織中。

11 藥物動力學特性

吸收

Lixiana® 在人體吸收時，最高血漿濃度約在 1-2 小時內達到，絕對生物利用度約為 62%。各種食物提最高濃度的程度不一，但對於總體藥量的影響不大。在 ENGAGE AF-TIMI 48 和 Hokushin-VTE 等試驗中，Lixiana® 是在搭配食物或未搭配食物的條件下使用。在 pH 值 ≥ 6.0 的條件下，Lixiana® 的溶解度甚低。然而併用質子幫浦抑制劑，不會對 Lixiana® 的吸藥造成顯著影響。

在一項針對 30 名健康受試者的研究中，將 60 毫克 edoxaban 錠劑壓碎後混和於蘋果泥中口服使用，或將其懸浮於水中經鼻胃管給藥，其平均 AUC 及 C_{max} 皆與相同之生體可用率。鑒於 edoxaban 具可預測且與劑量成比例的藥物動力學特性，此研究之生體可用率結果亦可適用於較低劑量之 edoxaban。

分佈

藥物的分佈屬於雙相分佈。分佈體積為 107 ± 19.9 升。

體外試驗下與血漿蛋白的結合率約為 55%。在每日一次的用藥頻率下，Lixiana® 不會產生具有臨床意義的累積現象(累積比：1.14)。穩定態濃度可於 3 天內達成。

生物轉化

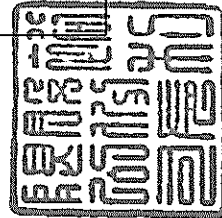
原型 Lixiana® 為血漿內的主要型態。Lixiana® 的代謝途徑包括水解(由羧酸酯酶 1)、結合(conjugation)或氫化(由 CYP3A4/5 執行)(<10%)。Lixiana® 共有三種活性代謝物，其主要代謝產物(M-4)；經由水解生成仍具有活性，但在健康受試者中，佔原藥物總藥量的不到 10%。其他代謝產物的藥量則不到 5%。Lixiana® 為外排出轉輸蛋白 P-糖蛋白(P-gp)的受質，但非攝入轉輸蛋白(例如有機陰離子轉輸蛋白多肽 OATP1B1)。有機陰離子 OAT1 或 OAT3 或有機陽離子轉輸蛋白 OCT2 的受質。其活性代謝物為 OATP1B1 的受質。

排除

在健康受試者中，總清除率估計為 22 ± 3 升/小時；50% 是經由腎臟排出(11 升/小時)。腎臟所排出的量約佔服用劑量的 35%。其他藥量的清除方式則為代謝作用以及膽道/腸道的排泄作用。經口服的

半衰期

(



在第二期隨機性臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，將腎功能及體重納入考量後，可發現年齡對 Lixiana® 的藥物動力學特性並無額外臨床上的顯著影響。

腎功能不全

相較於腎功能正常者，輕度(CrCl > 50 - 80 毫升/分鐘)、中度(CrCl : 30 - 50 毫升/分鐘)和重度(CrCl < 30 毫升/分鐘)但並未接受透析治療腎功能不全的受試者，其血漿 AUC 會分別上升 32%、74% 和 72%。在腎功能不全病人中，Lixiana® 代謝物分布不同，會形成較多量的活性代謝物。不論腎功能如何，Lixiana® 血漿濃度與抗第 Xa 因子活性間均存在線性關係。末期腎病目正接受腹膜透析的受試者，其總藥量會比健康受試者高出 93%。族群藥物動力學模型顯示，重度腎功能不全(CrCl : 15-29 毫升/分鐘)病人的曝露量約為腎功能正常者的兩倍。

依據 CrCl 分類的抗第 Xa 因子活性

以下表 4 為各適應症依據 CrCl 分類的 Lixiana® 抗第 Xa 因子活性。

表 4：依據肌酸酐清除率分類的 Lixiana® 抗第 Xa 因子活性

Lixiana® 劑量	CrCl (毫升/分鐘)	Lixiana® 給藥後的抗 第 Xa 因子活性 (IU/mL) ¹	Lixiana® 給藥前的抗 第 Xa 因子活性 (IU/mL) ²
預防中風與全身性栓塞：NVAF			
30 毫克 QD	≥ 30 至 ≤ 50	2.92 [0.33 - 5.88]	0.53 [0.11 - 2.06]
	> 50 至 ≤ 70	4.52 [0.38 - 7.64]	0.83 [0.16 - 2.61]
60 毫克 QD*	> 70 至 ≤ 90	4.12 [0.19 - 7.55]	0.68 [0.05 - 2.33]
	> 90 至 ≤ 110	3.82 [0.36 - 7.39]	0.60 [0.14 - 3.57]
	> 110 至 ≤ 130	3.16 [0.28 - 6.71]	0.41 [0.15 - 1.51]
	> 130	2.76	0.45

中位數 [範圍 2.5 - 97.5%]

治療DVT 30天內復發 60毫克QD*	治療PE與預防DVT與PE (VTE)	
	≥30至≤50	≥30至≤50
	2.21 [0.14 - 4.47]	0.22 [0.00 - 1.09]
	3.42 [0.19 - 6.13]	0.34 [0.00 - 3.10]
	2.97 [0.24 - 5.82]	0.24 [0.00 - 1.77]
	2.82 [0.14 - 5.31]	0.20 [0.00 - 2.52]
	2.64 [0.13 - 5.57]	0.17 [0.00 - 1.86]
	2.39 [0.10 - 4.92]	0.13 [0.00 - 2.43]

* ≤ 60 公斤的低體重者或併用特定P-糖蛋白(P-gp)抑制劑者將劑量降低至30毫克

1. 給藥後相繼於C_{max} (於給予Lixiana®後1-3小時收集給藥後檢體)

2. 給藥前相繼於C_{min}

儘管Lixiana®治療無需定期監測，在Lixiana®服藥量可協助進行臨床決定的特別情況下，仍可採用校正後的抗第Xa因子活性定量法來估計抗凝作用，例如：過量與緊急手術(請同時參閱5.1節)。

血液透析

一次為期4小時的血液透析療程可使Lixiana®總藥量下降至不到9%。

肝功能不全

與相對應的健康對照組比較，輕度或中度肝功能不全病人的藥物動力學特性和藥效學特性與之相當。Lixiana®尚未有用於重度肝功能不全病人的研究(參見第3節)。

性別

在第三期臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，將體重納入考量後，可發現性別對於Lixiana®的藥物動力學特性並無額外臨床上的顯著影響。

族群

在臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，可發現亞洲病人和非亞洲病人的尖峰及總藥量相近。

體重

在臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，相較於體重中位數較高(84公斤)的病人，體重中位數較低(55公斤)的病人，其C_{max}和AUC分別高出40%和13%。在第三期臨床試驗中(涵蓋非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈栓塞兩種適應症)，體重≤ 60公斤的病人服用劑量減半的Lixiana®，結果與與warfarin相近但出血事件較少。

藥物動力學/藥效學關係

PTT(Prothrombin time)、INR、aPTT(activated partial thromboplastin time)和抗第Xa(anti-Factor Xa)濃度均與Lixiana®濃度呈現線性相關。

12. 臨床試驗資料

預防中風及全身性栓塞

針對心房纖維顫動的Lixiana®臨床試驗計畫，其目的是在具有中至高度中風及全身性栓塞風險的非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)病人中，證明兩種劑量組別的Lixiana®相較於warfarin在預防中風和全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)上的療效及安全性。

在ENGAGE AF-TIMI 48臨床試驗中(此為一項事件驅動、第三期、多中心、隨機、雙盲、平行分組試驗)，21,105名平均年齡75歲、高血壓、年齡大於75歲、糖尿病、中風(CHADS₂)分數為2.8分的受試者被隨機分配至每日一次Lixiana®30毫克治療組，或每日一次Lixiana®60毫克治療組或warfarin組。兩個Lixiana®治療組中的受試者若滿足下列一項或多項臨床因子，需將其劑量減半：中度腎功能不全(CrCl：30 - 50毫升/分鐘)、體重偏低(≤ 60公斤)，或併用特定P糖蛋白抑制劑(verapamil、quinidine、dronedarone)。

主要療效評估指標是由中風和SEE所組成的複合式指標。次要療效評估指標包括：由中風、SEE及心血管(CV)死亡事件組成的複合式指標；重大不良心血管事件(major adverse cardiovascular event; MACE)，是由非致命性心肌梗塞(MI)、非致命性中風、非致命性全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)及因心血管(CV)成因或出血所引起的事件組成的複合式指標；及由中風、SEE和所有成因死亡事件組成的複合式指標。

Lixiana®60毫克及30毫克治療組的試驗藥物治療時間中位數皆為2.5年。Lixiana®60毫克及30毫克治療組的試驗追蹤時間中位數皆為2.8年。60毫克和30毫克治療組的治療人數中位數分別為15,471人/年和15,840人/年；而60毫克和30毫克治療組的追蹤人數中位數則分別為19,191人/年和19,216人/年。

在warfarin組中，TTR (維持於治療範圍內INR 2.0至3.0的時間)中位數為68.4%。

療效主要分析目的在於證明Lixiana®相較於warfarin對於修正後意向治療(modified intention to treat; mITT)族群在治療期間或最後一劑後3日內首次中風或SEE上的劣勢性。有關中風或SEE的主要療效指標，Lixiana® 60毫克表現出對於warfarin的不劣性(hazard ratio; HR) 97.5% CI上限定於事先限定的劣性臨界值1.38(表5)。

表 5：ENGAGE AF-TIMI 48研究的中風與SEE(mITT - 治療期)

主要指標	Lixiana®60 毫克 (含劑量降低至30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
首次中風/SEE ^a		
n	182	232
事件發生率(%/yr) ^b	1.18	1.50
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
不劣性P值 ^c	<0.0001	

主要指標		Lixiana®60 毫克 (含劑量降低至30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
n		135	144
事件發生率(%/yr) ^b		0.87	0.93
HR (95% CI)		0.94 (0.75, 1.19)	
首次出血性中風			
n		40	76
事件發生率(%/yr) ^b		0.26	0.49
HR (95% CI)		0.53 (0.36, 0.78)	
首次SEE			
n (%/yr) ^a		8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)		0.62 (0.26, 1.50)	

縮寫：HR=相較於warfarin的危險比，CI=信賴區間，n=事件數，mITT=修正後意向治療族群
· N=mITT族群受試者人數，SEE=全身性栓塞事件，yr=年。
a 一名受試者可出現於多行中。
b 事件發生率(%/yr)計算方式為事件數/受試者年總量。
c 雙尾p值是依據不劣性臨界值1.38得出。
在ITT族群(優越性分析)的全部研究期間，Lixiana®60毫克組有296名受試者穩定發生中風或SEE (每年1.57%)，warfarin組則有337名受試者(每年1.80%)，相較於接受warfarin治療的受試者
· Lixiana®60毫克組的HR為0.87 (99% CI: 0.71, 1.07，優越性p=0.08)。
在次族群分析中，在劑量ENGAGE AF-TIMI 48試驗中(因為體重≤60公斤、患有中度腎功能不全、或併用P糖蛋白抑制劑)調降為30毫克的60毫克治療組受試者方面，主要評估指標的事件發生率為每年2.29%；而在相對應的warfarin組受試者方面，事件發生率則為每年2.66% [HR (95% CI): 0.86 (0.66, 1.13)]。

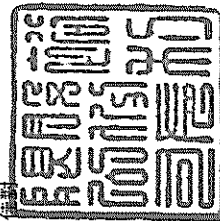
在預設之主要次族群(必須調降劑量者)，包括根據年齡、體重、性別、腎功能狀態、先前的中風或暫時性腦缺血發作、糖尿病和P糖蛋白抑制劑者方面，其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。
最低三個四分位數(INR TTR ≤ 57.7%至≤ 73.9%)中，INR於目標範圍內(INR TTR)平均時間較短的warfarin中心其最主要指標危險比(Lixiana®60毫克相較於warfarin)為0.73-0.80，warfarin治療組受試者的中心則為1.07 (INR值>73.9%位於治療範圍內的第4個四分位數)。
Lixiana®相較於warfarin在主要研究結果(中風/SEE)與腎功能分析有統計上顯著的交互作用(p值0.0042；

mITT=全部研究期間)。
ENGAGE AF-TIMI 48研究中NVAF病人依據肌酸酐清除率分類的缺血性中風/SEE，兩個治療群組的事件率均隨CrCl的增加而降低。
ENGAGE AF-TIMI 48研究中mITT分析基於全部研究期間依據肌酸酐清除率分類的缺血性中風/SEE

CrCl次族群 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)		Warfarin (N = 7,012)		HR (95% CI)
	n	事件數 事件發生率 (%/年)	n	事件數 事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	63 1.89	1,305	67 2.05	0.93 (0.66, 1.31)
>50至≤70	2,093	85 1.51	2,106	95 1.70	0.88 (0.66, 1.18)
>70至≤90	1,661	45 0.99	1,703	50 1.08	0.92 (0.61, 1.37)
>90至≤110	927	27 1.08	960	26 0.98	1.10 (0.64, 1.89)
>110至≤130	497	14 1.01	469	10 0.78	1.27 (0.57, 2.85)
>130	462	10 0.78	418	3 0.25	-*

縮寫：CrCl=肌酸酐清除率，N=mITT族群全部研究期間的受試者人數；mITT=改良式治療意向
· n=次族群組病人人數；HR=相較於warfarin的風險比率；CI=信賴區間。
*若單一治療組事件≤5則未分析HR。
腎功能次族群的次要療效指標分析結果與主要指標分析結果相似。
使用全部研究期間的ITT進行優越性檢定。
Lixiana®60毫克治療組發生中風與SEE的受試者人數少於warfarin組(分別為每年1.57%與1.80%)，HR為0.87 (99% CI: 0.71, 1.07，優越性p=0.0807)。

比較Lixiana®60毫克治療組與warfarin組中風、SEE與CV死亡率HR (99% CI)的事先制定複合指標為0.87 (0.76, 0.99)，MACE為0.89 (0.78, 1.00)，中風、SEE與所有成因死亡率為0.90 (0.80, 1.01)。ENGAGE AF-TIMI 48研究中，接受Lixiana®60毫克(含降低劑量至30毫克者)受試者的所有成因死亡(裁定為死亡)為769名(每年3.99%)，相較之下，warfarin組為836名(每年4.35%) [HR (95% CI): 0.91 (0.83, 1.01)]。
依據腎功能次族群(Lixiana®相較於warfarin)的所有成因死亡率(裁定為死亡)：CrCl 30至≤50 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 0.81 (0.68, 0.97)]；CrCl > 50至<80毫升/分鐘 [HR (95% CI): 0.87 (0.75, 1.02)]；CrCl



事件發生率(%/yr) ^a	1,214	1,396
HR (95% CI)	8.67	10.15
任何原因導致的出血 ^c	0.86 (0.80, 0.93)	
n	1,865	2,114
事件發生率(%/yr) ^a	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

縮寫：ICH=顱內出血；HR=相較於warfarin的危險比；CI=信賴區間；CRNM=臨床相關之非重大出血事件；n=發生事件的受試者人數；N=安全性族群內的受試者人數；yr=年。

^a 事件發生率(%/yr)的算法為事件數除以每年治療人數。

^b 顱內出血包含原發性出血性中風、蜘蛛網膜下腔出血、硬膜上/下出血，以及帶有發腫出血性轉換(hemorrhagic conversion)現象的缺血性中風，所有在經判定腦血管和非顱內出血電子個案報告表上所通報，且經判定人員確認的顱內出血，都會計入顱內出血事件數中。

^c 「任何原因導致的出血」包含判定人員定義為臨床顯著。

註：受試者若於多個子項目上都曾發生事件，則可同時納入多個子項目中。

分析中納入的是各項目的首次事件。

表8、9與10分別顯示ENGAGE AF-TIMI 48研究中NVAF病人依據口服清除率分類的重大、致死與顱內出血，兩個治療組的事件率均隨著CrCl升高而降低。

表8：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析基於治療期間依據口服清除率分類的重大出血事件數^a

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)		Warfarin (N = 7,012)	
	n	事件發生率 (%/年)	n	事件發生率 (%/年)
≥30至≤50	1,302	96	1,305	128
>50至≤70	2,093	148	2,106	171
>70至≤90	1,661	108	1,703	119
>90至≤110	927	29	960	56

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)		Warfarin (N = 7,012)	
	n	事件發生率 (%/年)	n	事件發生率 (%/年)
≥30至≤50	1,302	96	1,305	128
>50至≤70	2,093	148	2,106	171
>70至≤90	1,661	108	1,703	119
>90至≤110	927	29	960	56

事件發生率(%/yr) ^a	1,214	1,396
HR (95% CI)	8.67	10.15
任何原因導致的出血 ^c	0.86 (0.80, 0.93)	
n	1,865	2,114
事件發生率(%/yr) ^a	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

≥40 毫升/分鐘 [HR (95% CI) : 1.15 (0.95、1.40)]。

Lixiana®60 毫克(含劑量降低至30毫克者)表現出較warfarin為低[HR (95% CI) : 0.86 (0.77、0.97)]的致命性出血事件。

依據計劃治療組(Lixiana®相較於warfarin)的穩定療效心血管死亡率：CrCl 30至≤50 毫升/分鐘[HR (95% CI) : 0.20 (0.65、0.99)]；CrCl >50至<80毫升/分鐘[HR (95% CI) : 0.75 (0.62、0.90)]；CrCl ≥80 毫升/分鐘[HR (95% CI) : 1.16 (0.92、1.46)]。

主要安全性評估指標為重大出血。

在重大出血方面，Lixiana®60毫克治療組相較於warfarin組有顯著的風險下降現象(分別為每年2.75%和3.43%) [HR (95% CI) : 0.80 (0.71, 0.91)；p = 0.0009]。顱內出血(分別為每年0.39%和0.85%) [HR (95% CI) : 0.47 (0.34, 0.63)；p < 0.0001]。以上及其他出血類型數據如表 7。

致命性事件在Lixiana®60毫克治療組也顯著少於warfarin組(0.21%和0.38%) [HR (95% CI) : 0.55 (0.36, 0.84)；優越性檢定的p值 = 0.0059]。這主要歸因於致命性顱內出血事件的減少[HR (95% CI) : 0.58 (0.35, 0.95)；p = 0.0312]。

表7：ENGAGE AF-TIMI 48試驗中的出血事件 - 安全性依治療期分析

	Lixiana®60 毫克 (含劑量調降為30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
重大出血		
n	418	524
事件發生率(%/yr) ^a	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p值	0.0009	
顱內出血 ^b		
n	61	132
事件發生率(%/yr) ^a	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
致命出血		
n	32	59
事件發生率(%/yr) ^a	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
臨床相關之非重大出血事件		

Lixiana®60 毫克 (事件/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
>110至≤130	497	20	1.70	469	24	2.14	0.79 (0.44, 1.42)
>130	462	13	1.18	418	21	2.08	0.58 (0.29, 1.15)

表9：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依依酸酐清除率分類的致死出血事件數^a

CrCl次級群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72	0.51 (0.23, 1.14)
>50至≤70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50	0.35 (0.16, 0.79)
>70至≤90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23	1.14 (0.46, 2.82)
>90至≤110	927	2	0.09	960	3	0.13	..*
>110至≤130	497	1	0.08	469	5	0.44	..*
>130	462	2	0.18	418	0	0.00	..*

表10：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依依酸酐清除率分類的顱內出血事件數^a

CrCl次級群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	16	0.64	1,305	35	1.40	0.45 (0.25, 0.81)

CrCl次級群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
>50至≤70	2,093	19	0.42	2,106	51	1.10	0.38 (0.22, 0.64)
>70至≤90	1,661	17	0.44	1,703	35	0.89	0.50 (0.28, 0.89)
>90至≤110	927	5	0.23	960	6	0.26	0.87 (0.27, 2.86)
>110至≤130	497	2	0.17	469	3	0.26	..*
>130	462	1	0.09	418	1	0.10	..*

縮寫：N = mITT族群全部研究期間的受試者人數；mITT = 改良式治療意向；n = 次級群病人人數；HR = 相較於warfarin的風險比率；CI = 信賴區間。

*若單一治療組事件 < 5則未分析HR。

a 治療期間：自第一劑研究藥物至最後一劑後3日的時間。

次級群分析顯示，在ENGAGE AF-TIMI 48試驗中劑量因為體重 ≤ 60公斤、患有中度腎功能不全或服用P糖蛋白(P-gp)抑制劑而調整至30毫克的60毫克治療組受試者方面，Lixiana®劑量調降至30毫克的受試者及warfarin劑量調降的受試者各有104 (每年3.05%)及166 (每年4.85%)人曾發生重大出血事件[HR (95% CI) : 0.63 (0.50, 0.81)]。

在ENGAGE AF-TIMI 48試驗中，以Lixiana®60毫克治療組與warfarin組比較時，淨臨床預後(首次中風、全身性栓塞事件、重大出血或所有成因死亡事件；mITT族群，全部研究期間)是以Lixiana®顯著較佳[HR (95% CI) : 0.89 (0.83, 0.96) ; p = 0.0024]。

日本的第三期試驗

在日本進行的一項第三期雙盲試驗，針對80歲以上、罹患非瓣膜性心房纖維顫動並具有高出血風險患者1)、且難以依照核准的劑量和給藥方式服用現有口服抗凝劑的病人註2) (療效評估共計984名病人，安全性評估有982名)，給予15毫克，每日一次的口服edoxaban或安慰劑，觀察期間中位數為1.3年。試驗結果如表11就主要指標的中國或全身上身性栓塞發生率而言，證實edoxaban組具有優越性註3)。

[請參閱3.3節特殊族群用法用量-老年病人]。
註1) 至少符合一項下列標準：重度腎功能不全 (15毫升/分鐘 ≤ CrCl < 30毫升/分鐘)、重要器官出血史 (包括顱內出血、眼內出血和腸胃出血)、低體重 (≤ 45公斤)、持續使用口服非類固醇消炎藥、或同時使用一種抗血小板藥物。

註2) Warfarin (PT-INR控制在1.6至2.6)；dabigatran 110毫克，每日兩次；rivaroxaban 10毫克，每日一次；apixaban 2.5毫克，每日兩次；或edoxaban 30毫克，每日一次。

註3) 內部參考資料：針對患有心房纖維顫動並具高出血風險之老年病人的第三期試驗。

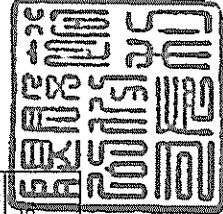


表 11: 心動過速性顫動病人的療效指標: 中風或全身性栓塞及重大出血發生率 (日本的第三期試驗)

指標	發生事件的受試者數/總受試者數 (年發生率)		風險比率 (95%信賴區間)
	Edoxaban 組	安慰劑組	
中風/全身性栓塞註1)	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19-0.61)
重大出血註2)	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90-3.89)

註1) ITT (所有受試者被隨機分配) · 分析從隨機分配後至試驗結束或停止給予試驗藥物後進行之檢測為止。

註2) 安全性分析數據集 · 分析由第一期給藥到最後一劑藥品後三日。

Edoxaban 組的不良反應出現頻率為 11.4% (492 名病人中有 56 名) · 主要不良反應包括貧血 (3.3% · 492 名病人中有 16 名) 和出現血尿 (1.2% · 492 名病人中有 6 名)。

治療 DVT · 治療 PE 及預防 DVT 與 PE (VTE) 復發

針對靜脈栓塞 (venous thromboembolism; VTE) 所進行的 Lixiana® 臨床試驗計畫 · 其目的為證明 Lixiana® 在治療深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis; DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism; PE) 及預防 DVT 和 PE 復發時的療效與安全性。

在 Hokusai-VTE 試驗中 · 8,292 名受試者被隨機分配至初始肝素療法 (enoxaparin 或傳統肝素) · 接著每日一次服用 Lixiana® 60 毫克或對照藥物 · 在對照組內 · 受試者一開始即接受肝素療法及劑量經過調整後以目標 INR 落在 2.0 至 3.0 範圍內的 warfarin · 接著僅單一服用 warfarin · 治療時間為 3 個月至最長 12 個月 (由試驗主持人依據病人的臨床特徵決定)。

接受 Lixiana® 治療的病人大部分為高加索裔 (69.6%) 與亞洲裔 (21.0%) · 3.8% 為黑人 · 5.3% 為其他族裔。

治療時間至少達到 3 個月者在 Lixiana® 組內為 3,718 人 (91.6%) · 在 warfarin 組內為 3,727 人 (91.4%) · 至少達到 6 個月者在 Lixiana® 組內為 3,495 人 (86.1%) · 在 warfarin 組內為 3,491 人 (85.6%) · 而治療時間 12 個月者在 Lixiana® 組內為 1,643 人 (40.5%) · 在 warfarin 組內為 1,659 人 (40.4%)。

主要療效評估指標為有症狀的 VTE 復發 · 定義為 12 個月試驗期間受試者出現之復發性有症狀之 DVT · 非致命性有症狀之 PE 及致命性 PE 所組成的複合式指標 · 次要療效評估指標則包括 VTE 復發及所有成因死亡事件所組成的複合式臨床預後。

滿足下列一項或多項臨床因子的受試者將服用每日一次 Lixiana® 30 毫克 · 患有中度腎功能不全 (CrCl : 30 - 50 毫升/分鐘) · 體重 ≤ 60 公斤 · 併用特定 P 糖蛋白抑制劑。

Hokusai-VTE 試驗 (表 12) 證實 · 在主要療效預後指標 (靜脈栓塞復發) 上 · Lixiana® 不劣於 warfarin · 在 Lixiana® 組的 4,118 名受試者中有 130 人 (3.2%) 發生靜脈栓塞復發 · 而在 warfarin 組的 4,122 名受試者中有 146 人 (3.5%) 發生

表 12: Hokusai-VTE 試驗的療效結果 - mITT 族群 · 全部研究期間^b

主要指標 ^a	Lixiana® 60 毫克 (含降低劑量至 30 毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)	Lixiana® 相較於 Warfarin HR (95% CI) ^b p 值 ^c
所有發生有症狀靜脈栓塞 復發的受試者 ^c · n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70 - 1.13) p 值 < 0.0001 (不劣性)
肺栓塞 (併發或未併發深層 靜脈栓塞)	73 (1.8)	83 (2.0)	
致命性肺栓塞/無法排除是 否為肺栓塞引起的死亡	24 (0.6)	24 (0.6)	
非致命性肺栓塞	49 (1.2)	59 (1.4)	
併發深層靜脈栓塞	57 (1.4)	63 (1.5)	

縮寫: CI = 信賴區間; DVT = 深層靜脈栓塞; mITT = 修正後意向治療; HR = 相較於 warfarin 的危險比; n = 發生事件的受試者人數; N = mITT 族群的受試者人數; PE = 肺栓塞; VTE = 靜脈栓塞事件。

^a 主要療效指標為判定後的症狀性復發 VTE (即: DVT · 非致命性 PE 與致死性 PE 的複合指標)

^b HR · 雙尾 CI 是依據 Cox 比例危險回歸模型所得出 · 以治療與下列隨機分配因子作為共變項: 參與研究的診斷 (PE 伴隨或未伴隨 DVT · 值 DVT) · 基期風險因子 (暫時性因子 · 所有其他因子) 與是否需要在隨機分配時接受 Lixiana® / Lixiana® 安慰劑 30 毫克的劑量 (是/否)。

^c p 值是基於事先限定的不劣性臨界值 1.5 得出。

在對照組降至 30 毫克 (主要是因體重及腎功能較低的受試者方面 · Lixiana® 組和 warfarin 組各有 15 人 (2.1%) 和 22 人 (3.1%) 曾發生 VTE 復發 [HR (95% CI) : 0.69 (0.36, 1.34)]。

Lixiana® 組內的 138 人 (3.4%) · 發生於 warfarin 組內的 158 人 (3.9%) 曾發生 VTE 復發和所有成因死亡事件 [次要複合式評估指標] [HR (95% CI) : 0.87 (0.70, 1.10)]。

Hokusai-VTE 中 · Lixiana® 60 毫克 (含劑量降低至 30 毫克者) 接受者的所有成因死亡 (裁定為死亡) 為 136 名 (3.3%) · 相較之下 · warfarin 組為 130 名 (3.2%)。

在針對 PE 病人的預設次群組中 · Lixiana® 和 warfarin 治療組分別有 447 人 (30.6%) 和 483 人 (32.2%) 被判定為發生 PE 且 N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ≥ 500 皮克/毫升 · 而

Lixiana® 組和 warfarin 組受試者中分別有 14 人 (3.1%) 和 30 人 (6.2%) 發生 VTE 復發 [HR (95% CI) : 0.50 (0.26, 0.94)]。

在預設之主要次群組 (必須調降劑量者 · 包括根據年齡 · 體重 · 性別及腎功能狀態者方面) · 其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

主要安全性評估的指標為具有臨床意義的出血(重大或臨床相關的非重大出血事件)。

表13顯示出血治療期間的經判定出血事件所進行之安全性分析。
在具有臨床意義的出血(由重大出血或臨床相關的非重大出血事件
[clinically relevant non-major; CRNM]所組成的複合式指標)上, Lixiana®組的風險顯著低於warfarin組
(10.3%)(HR (95% CI) : 0.81 (0.71, 0.94); 優越性檢定的p值 = 0.004)。

表13: Hokusai-VTE試驗中的出血事件 - 安全性治療期分析^a

	Lixiana®60 毫克 (含降低劑量至30毫克章) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)
具有臨床意義的出血(重大及CRNM) ^b , n (%)		
HR (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94)	
P值	0.004 (優越性檢定)	
重大出血, n (%)		
N	56 (1.4)	66 (1.6)
HR (95% CI)	0.84 (0.59, 1.21)	
致命性顱內出血	0	6 (0.1)
非致命性顱內出血	5 (0.1)	12 (0.3)
臨床相關的非重大出血事件		
N	298 (7.2)	368 (8.9)
HR (95% CI)	0.80 (0.68, 0.93)	
所有出血		
N	895 (21.7)	1,056 (25.6)
HR (95% CI)	0.82 (0.75, 0.90)	

縮寫: HR = 相較於warfarin的危險比; CI = 信賴區間; N = 安全性族群的受試者人數; n = 事件數
; CRNM = 臨床相關的非重大出血事件

^a 治療期: 從第一劑試驗藥物開始到最後一劑的3天後為止所經過的時間。

^b 主要安全性評估指標: 具有臨床意義的出血(由重大及臨床相關的非重大出血事件組成的複合式指標)。

次群組分析顯示, 在

Hokusai-VTE試驗中劑量因為體重≤ 60公斤, 患有中度腎功能不全或併用P-糖蛋白(P-gp)抑制劑而調降
至30毫克的受試者方面, 分別有58名(7.9%) Lixiana®組的受試者和92名(12.8%) warfarin組的受試者
經歷發生嚴重出血或臨床相關的非重大出血事件(CRNM) [HR (95%) : 0.62 (0.44至0.86)]。

在Hokusai-VTE試驗中, 比較Lixiana®與warfarin時, 淨臨床預後(靜脈栓塞復發、重大出血或所有成
因死亡事件), nITT族群, 全部研究期間的HR (95% CI)為1.00 (0.85至1.18)。

接受心臟整流的病人

在一多中心, 前瞻性, 隨機, 開放, 使用盲性評估指標研究 (ENSURE-AF) 隨機納入2199位 (未嘗
接受及曾經接受口服抗凝劑) 預計進行心臟整流的非瓣膜性心房顫動受試者, 與每日一次
edoxaban 60毫克併用enoxaparin/warfarin以維持治療的INR為2.0-3.0 (隨機1:1) 做比較。

warfarin的TTTR平均值为70.8%。總共2149名受試者服用edoxaban (N = 1067) 或
enoxaparin/warfarin (N = 1082) 治療。如果存在下列一種或多種臨床因素, 中度腎功能不全
(CrCl 30-50 毫升/分鐘), 體重較輕 (≤ 60公斤) 或併用特定P-gp抑制劑, edoxaban治療組則接受
每日一次30毫克治療, 多數edoxaban和warfarin組的受試者進行過心臟整手術 (分別為83.7%和
78.9%) 或自動轉換 (分別為6.6%和8.6%)。採用經食道心臟超音波(TEE)引導 (在開始後3天內
) 或常規心臟整手術 (至少21天的前治療)。受試者在進行心臟整手術後持續治療28天。
主要療效結果為總結所有中風, 全身性栓塞事件, 心肌梗塞和心血管死亡。Edoxaban組 (N =
1095) 共發生5例 (0.5%, 95%信賴區間0.15%-1.06%) 而warfarin組 (N = 1104) 有11例
(1.0%, 95%信賴區間0.50%-1.78%); OR為0.46 (95%信賴區間0.12-1.43); ITT分析設定整個
研究期間之平均時間為66天。

主要安全性結果是綜合重大和臨床相關之非重大出血。Edoxaban組 (N = 1067) 共發生16例
(1.5%, 95%信賴區間0.86%-2.42%) 而warfarin組 (N = 1082) 有11例(1.0%, 95%信賴區間
0.51% - 1.81%); OR為1.48 (95%信賴區間0.64 - 3.55); 安全性分析設定為治療期間。
本探索性研究顯示, 在心臟整手術的情況下, 兩個治療組在重大、臨床相關之非重大出血和血栓栓塞
的比例很低。

兒童族群

歐洲藥物管理局已延遲Lixiana®用於一個或更多兒童族群以預防動脈栓塞、治療栓塞及預防栓塞相關
研究結果的要求(有關兒童使用的相關資料請參閱3.3節)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

聚氯乙烷/鋁箔袋, 每盒含28顆膠衣錠。

聚氯乙烷/鋁箔孔單位劑量泡殼, 含7 x 1顆膠衣錠。

13.2 效期

請參見外盒資訊。

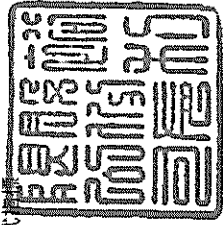
13.3 儲存條件

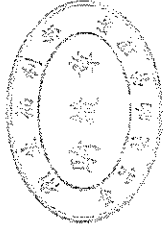
儲存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

本藥品無任何特殊貯存條件。

任何未使用的藥品或廢棄材料均應依當地要求進行棄置。





里先安膜衣錠30毫克
Lixiana F.C.Tablets 30mg

衛部藥輸字第 026600 號
須由醫師處方使用
版本日期 2022-06-21
版次 3

SmPC 26Nov2020更新 + JPPI 25Aug2021更新
第2版(第8版)

衛部藥輸字第026599號

里先安膜衣錠	核准字號
15 毫克	衛部藥輸字第026601號
30 毫克	衛部藥輸字第026600號
60 毫克	衛部藥輸字第026599號

製造廠

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH	(P)JUTTPOLDSTRASSE 1, 85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY
DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH	(O)ZIELSTATTTSTRASSE 48, 81379 MUNICH, GERMANY

藥商

台灣第一三共股份有限公司	台北市中山區松江路223號13樓
電話	(02)8772-2250

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每顆膜衣錠含有15毫克・30毫克・60毫克edoxaban・

1.2 賦形劑

里先安膜衣錠15, 30, 60毫克
錠劑賦形劑:

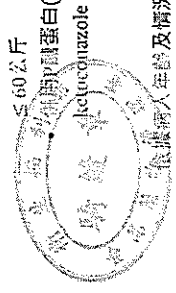
15 毫克	30 毫克	60 毫克
Mannitol	Mannitol	Mannitol
Pregelatinized starch	Pregelatinized starch	Pregelatinized starch
Crospovidone	Crospovidone	Crospovidone
Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate	Magnesium stearate	Magnesium stearate

錠劑膜衣:

15 毫克	30 毫克	60 毫克
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Titanium dioxide	Titanium dioxide	Titanium dioxide
Talc	Talc	Talc
Carnauba wax	Carnauba wax	Carnauba wax
Iron oxide yellow	Iron oxide red	Iron oxide yellow
Iron oxide red		

1.3 劑型

膜衣錠・



≤ 60 公斤

里先安®膜衣錠	顏色及字樣
15 毫克	橘色圓形膜衣錠，刻有「DSC L15」字樣。
30 毫克	粉紅色圓形膜衣錠，刻有「DSC L30」字樣。
60 毫克	黃色圓形膜衣錠，刻有「DSC L60」字樣。

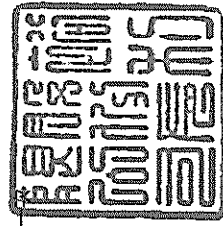
2 適應症

- 預防非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)合併以下至少一項危險因子之病
患發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。
危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡≥ 75歲、糖尿病、曾發生中風或暫時性腦缺血
(transient ischemic attack; TIA)。
- 在初始5到 10日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Lixiana®可用於治療靜脈性血栓(Venous
thromboembolism; VTE)。靜脈性血栓(Venous thromboembolism; VTE)包括深層靜脈性血栓(Deep Vein
Thrombosis; DVT)及肺性血栓(Pulmonary Embolism; PE) (有關血流力學不穩定的 PE病人，請參閱6.8節
其他族群)

3 用法及用量

3.1 用法用量

- 預防中風及全身性栓塞
建議劑量為每日一次Lixiana®60毫克。
病人應長期接受Lixiana®治療。
因迴避臨床試驗中顯示，使用Lixiana®每日60毫克相對於warfarin，在肌酸酐清除速率(CrCl)大於
95毫升/分鐘的非瓣膜性心房纖維顫動病人中有顯著增加缺血性中風的風險，因此無法提供肌酸酐
清除速率(CrCl)大於95毫升/分鐘的非瓣膜性心房纖維顫動病人之Lixiana®建議使用劑量。
治療DVT、PE
建議劑量為接受至少5日非經腸道抗凝血劑(parenteral anticoagulant)注射治療後開始每日一次
Lixiana®60毫克(請參閱10.2節)。
Lixiana®與抗凝血劑注射治療不應同時使用。
DVT與PE的治療時程應依據病人個別情況評估治療利益與出血風險後決定(請參閱5.1節)。
用於非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)和靜脈性血栓(Venous
thromboembolism (VTE))病人，如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日
Lixiana®30毫克：
 - 中度或重度腎功能不全(肌酸酐清除率[CrCl]為15 - 50毫升/分鐘)



- 體重

如：cyclosporine、dronedarone、erythromycin或

heparin

依據病人年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人
依據老年病人的年齡及情況評估出血風險高時，可降低劑量至每日一次15毫克(請參閱3.3節 特殊
族群用法用量：老年病人)。

表1：NVAF與VTE (DVT及PE)的劑量摘要

給藥方式指引摘要			
建議劑量	病人具有下列一種以上臨床因素時的建議劑量：		
60 毫克Lixiana® 每日一次	腎功能不全	中度或重度(CrCl 15 - 50 毫升/分鐘)	30 毫克Lixiana® 每日一次
		≤ 60 公斤	
	P蛋白(P-gp)抑制劑	Cyclosporine、dronedarone、 erythromycin、ketoconazole	

註：用於NVAF病人預防中風及全身性栓塞治療，需依據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用
法用量：老年病人)，考量降低劑量至每日一次15毫克。

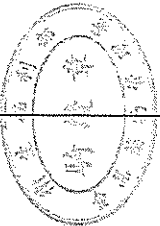
漏服藥物

若漏服一劑Lixiana®，應立即補服該劑藥物，並於隔天按照每日一次的建議用法繼續用藥。病人不
得於同一天服用兩倍的處方劑量做為彌補漏服的劑量。
由其他藥物轉換成Lixiana®以及由Lixiana®轉換成其他藥物
持續服用抗凝血劑對於非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)和靜脈性
(Venous thromboembolism; VTE)病人是相當重要的，在某些情況下可能必須調整抗凝劑的治療

表2：抗凝劑治療NVAF及VTE (DVT及PE)之轉換方法

由其他藥物換成Lixiana®		
由	換成	建議
維生素K拮抗劑(vitamin K antagonist; VKA)	Lixiana®	停用維生素K拮抗劑，並於國際標準凝血時間比(INR) ≤ 2.5時開始服用Lixiana®。
新型口服抗凝血劑 • Dabigatran	Lixiana®	停用dabigatran、rivaroxaban或apixaban，並於下一劑預定用藥時間點開始服用Lixiana®(參見第10.2節)。

 Rivaroxaban 注射型抗凝血劑	Lixiana®	不得同時給予下列藥物。 皮下注射抗凝血劑(即：low molecular weight heparin (LMWH)、fondaparinux)； 停用皮下注射抗凝血劑，並於下一劑預訂用藥注射時開始服用Lixiana®。
由	換成	由Lixiana®換成其他藥物 建議 Lixiana®轉換至VKA期間可能會有抗凝血作用不足的情況。在轉換期間，應確保持續具有足夠的抗凝血作用。 口服給藥： 使用60毫克劑量的病人，應以每日一次Lixiana® 30毫克併用適當的維生素K拮抗劑劑量。 使用30毫克劑量的病人(如合併下列一項或多項臨床因素：中度至重度腎功能不全(肌酐清除率[CrCl]為15 - 50毫升/分鐘)、體重偏低，併用某些P糖蛋白(P-gp)抑制劑)，應以每日一次的Lixiana® 15毫克併用適當的維生素K拮抗劑劑量。 病人不得為了快速達到INR 2至3的穩定數值而接受VKA的負荷劑量(loading dose)。建議依據臨床使用狀況以及病人是否曾使用VKA，考量使用VKA的維持劑量，或依據配合INR的VKA治療流程決定(INR driven VKA treatment algorithm)。應在達到INR ≥ 2.0時停用Lixiana®。大部分病人(85%)應可在合併使用Lixiana®與

	Lixiana®	新型口服抗凝血劑
VKA 14日內達到INR ≥ 2.0，建議於14日後停用Lixiana®，並持續調整VKA劑量，以達到INR 2至3。 在合併治療期間的前14日，建議測量每日服用Lixiana®前INR至少3次，以減少Lixiana®對於INR測量值的影響。合併使用Lixiana®與VKA可使Lixiana®給藥後的INR增加達46%。 注射給藥： 停用Lixiana®，並於下一劑Lixiana®的預定用藥時間點注射抗凝血劑及口服維生素K拮抗劑。一旦達到穩定且≥ 2.0的INR數值，即應停用抗凝血劑注射並繼續使用口服維生素K拮抗劑。 停用Lixiana®，並於下一劑Lixiana®的預定用藥時間點開始服用新型口服抗凝血劑。	Lixiana®	注射型抗凝血劑

3.2 調製方式

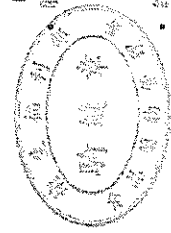
口服・Lixiana®是否搭配食物服用並無限制(參見第11節)。
 對於無法吞服整顆錠劑之病人，可將Lixiana®錠劑壓碎混合於水中或蘋果泥中，立即口服使用(參見第11節)。
 或者，可以將Lixiana®錠劑壓碎後懸浮於少量水中，立即經由鼻胃管給藥，之後並應以水沖洗(參見第11節)。
 壓碎的Lixiana®錠劑在水和蘋果泥中穩定長達4小時。

3.3 特殊族群用法用量

老年病人
 無須調降劑量(參見第11節)。
 對於符合下列兩個標準的老年病人(大約80歲以上)，應仔細評估Lixiana®的給藥適當性，同時考量治療益處和出血風險，必要時可考慮口服Lixiana®每日一次15毫克(參參閱5.1節和12節臨床試驗資料 日本第III期研究)。

- 至少具有下列一項出血因素：
 - 重要器官出血史，包括顱內出血、眼內出血和胃腸道出血

- 低體重



(≤ 45 公斤)
肌酐清除率[CrCl] ≥ 15 毫升/分鐘且 < 30 毫升/分鐘

• 經常使用非類固醇抗炎藥

• 抗血小板藥物的使用

• 因有出血風險而無法接受常用劑量Lixiana®或其他核准劑量的口服抗凝血藥

腎功能不全

在使用Lixiana®治療病人前，應計算肌酐清除率(CrCl)以評估病人的腎功能，並依據病人腎功能給予正確建議劑量(CrCl 15-50毫升/分鐘(30毫克每日一次)及、CrCl > 50 毫升/分鐘(60毫克每日一次)) (請參閱5.1節)。

註：用於NVAAP病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酐清除率[CrCl] ≥ 15 毫升/分鐘且 < 30 毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況 (請參閱3.3節 特殊族群用法用量:老年病人)，應考量降低劑量至每日一次15毫克。

• 於治療期間若腎功能改變時(例如：低血容量症、脫水與併用特定藥物時)應評估腎功能，

Lixiana®使用Cockcroft-Gault法來估計腎功能(CrCl，以毫升/分鐘表示)，公式如下：

• 以 $\mu\text{mol/L}$ 表示肌酐時：

$$1.23 \times \frac{\text{肌酐清除率}(\mu\text{mol/L}) \times \text{體重}(\text{公斤})}{\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L})}$$

血清肌酐 $[\mu\text{mol/L}]$

• 以毫克/分升表示肌酐時：

$$\frac{1.23 \times \text{肌酐清除率}(\text{mg/dL}) \times \text{體重}(\text{公斤})}{\text{血清肌酐}(\text{mg/dL})}$$

血清肌酐 $[\text{mg/dL}]$

建議於Lixiana®治療前與治療期間，使用本法評估病人的CrCl。

輕度腎功能不全(CrCl > 50 - 80 毫升/分鐘)病人的建議劑量為每日一次Lixiana®60毫克。

中度或重度腎功能不全(CrCl 15 - 50 毫升/分鐘)病人的建議劑量為每日一次Lixiana®30毫克(參見第11節)。

註：用於NVAAP病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酐清除率[CrCl] ≥ 15 毫升/分鐘且 < 30 毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況 (請參閱3.3節 特殊族群用法用量:老年病人)，應考量降低劑量至每日一次15毫克。

末期腎病(ESRD)(CrCl < 15 毫升/分鐘)或接受透析的病人不建議使用Lixiana® (參見第5.1和11節)。

肝功能不全

Lixiana®不得用於罹患肝病合併凝血功能障礙，且具有臨床相關出血風險的病人(參見第4節)。

Lixiana®不建議使用於重度肝功能不全病人(參見第5.1和11節)。

輕度至中度肝功能不全病人的建議劑量為每日一次Lixiana®60毫克(參見第11節)。Lixiana®應謹慎使用於中度至重度肝功能不全病人(請參閱5.1節)。

由於Lixiana®含有膽汁分泌刺激劑，因此，Lixiana®應謹慎使用於此族群(參閱5.1節)。開始Lixiana®治療前應進行肝功能檢測。

體重

病人體重 ≤ 60 公斤時的建議劑量為每日一次Lixiana®30毫克(參見第11節)。

用於NVAAP病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人體重 ≤ 45 公斤時，根據病人年齡及情況 (請參閱3.3節 特殊族群用法用量:老年病人)，應考量降低劑量至每日一次15毫克。

性別

無須調整劑量(參見第11節)。

Lixiana®併用P-糖蛋白(P-gp)抑制劑

病人合併使用Lixiana®與下列P-糖蛋白(P-gp)抑制劑：cyclosporine、dronedarone、erythromycin或ketoconazole時，建議劑量為每日一次Lixiana®30毫克(參見第7節)。

併用amiodarone、quinidine或verapamil時無須調整劑量(參見第7節)。

目前尚無Lixiana®併用其他P-糖蛋白(P-gp)抑制劑(包括HIV蛋白酶抑制劑)之研究。

兒童族群

在未滿18歲的兒童及青少年身上，目前尚未確立Lixiana®的安全性與療效。目前仍無相關資料。

接受心臟整流術(cardioversion)的病人

可能須進行心臟整流術的病人可開始或繼續服用Lixiana®治療。對於先前無使用抗凝血劑之經食道心臟超音波(TEE)引導心臟整流術的病人，Lixiana®治療應在進行心臟整流術前至少2小時給予，以確保適當的抗凝血效果 (參見10.2和11節)。心臟整流術應在手術當天，Lixiana®給藥後12小時內進行。

對於所有接受心臟整流術的病人：在心臟整流術之前應該確證病人已依處方服用Lixiana®。開始治療和治療期間的決定，應遵從針對接受心臟整流術之病人的已確立抗凝血治療準則。

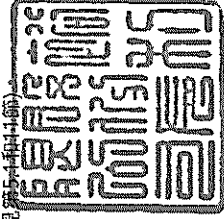
4 禁忌

• 對活性成分或第1.2節所列的任何一項賦形劑過敏。

• 臨床上重大的活動性出血。

• 肝臟疾病合併凝血功能障礙且具有臨床相關出血風險。

患有經認定可能帶來相當程度之重大出血風險的病症或病症。這可能包括：當前或近期發生胃腸道潰瘍、存在具有高出血風險的惡性腫瘤、近期發生腦部或脊髓傷害、近期接受腦部、脊髓



西製劑手術、近期發生颅内出血、已知或疑似患有食道靜脈曲張、動靜脈畸形、血管瘤 (aneurysms) 或重大腎臟內或大腦內血管異常。

• 同時接受任何其他抗凝血的治療，如傳統肝素 (UFH)、低分子量肝素 (enoxaparin、dalteparin 等)、肝素衍生物 (fondaparinux 等)、口服抗凝血劑 (warfarin、dabigatran etexilate、rivaroxaban、apixaban 等)，但如有以下狀況不在此限：轉換口服抗凝血劑治療 (參見第3節)，或使用傳統肝素 (UFH) 劑量僅以維持中央靜脈或動脈導管暢通所需之劑量 (參見第7節)。

• 懷孕及哺乳 (參見第6.1和6.2節)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

由於 Lixiana® 15毫克可能降低療效，故不適用於單一藥物治療。

Lixiana® 15毫克適用於自 Lixiana® 30毫克 (具有一項以上顯著增加臨床因子的病人；請參閱表1) 轉換至 VKA 的過程中，並合併使用適當劑量的 VKA 和適用於 NVAF 病人預防中風及全身性栓塞治療，需依據病人年齡及情況，考量降低劑量至每日一次15毫克。(請參閱表2及特殊族群用法用量：老年病人，3.3節)。

出血風險

Lixiana® 會增加出血風險並可能引起嚴重、致命的出血事件。Lixiana® 與其他抗凝血劑相同，對於出血風險較高的病人，都建議應謹慎使用，發生嚴重出血時，應停用 Lixiana® (請參閱3.3節特殊族群用法用量：老年病人，8.1節、8.2節與第9節)。

在臨床研究中，Lixiana® 長期治療出現黏膜出血 (例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血) 與貧血之情形，相較於 VKA 治療發生比率偏高，因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，對於偵測潛血將相當重要。

以下詳列的病人族群有較高的出血風險。在這些病人開始治療後，應密切監測出血併發症與貧血的徵象與症狀 (請參閱8.1與8.2節)。若血紅素或血壓出現原因不明的下降，應調查出血部位。

Lixiana® 的抗凝血效果無法以標準實驗室檢驗方法有效的監測，目前 Lixiana® 並無專一特定的抗凝血作用逆轉藥物 (參見第9節)。

血液透析無法有效清除血液中 Lixiana® (參見第11節)。

為了手術和其他介入治療而停藥

如為降低手術或其他治療的出血風險而必須停用抗凝血劑，須儘快停用 Lixiana®，最好在施行治療至少24小時前停用。

是否需延遲治療至停止最後一劑 Lixiana® 的24小時後才施行，應針對出血風險及介入治療的急迫性權衡其輕重。手術或治療完成且適當的止血後，應儘快重新啟用

Lixiana®。請注意 Lixiana® 發揮抗凝血療效的所需時間為1-2小時，若前中或術後無法使用口服藥物，則應先注射抗凝血劑 (參見第3節)。

類纖維蛋白溶血之藥品的交互作用

併用能增加出血作用的藥物可能提高出血風險，這些藥物包括乙酰水楊酸 (acetylsalicylic acid; ASA)、P2Y₁₂ 血小板抑制劑、其他抗血栓藥物、血栓溶解劑、選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) 或血清素 - 正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)，以及長期使用的非類固醇消炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) (參見第3.3節特殊族群：老年病人與第7節)。

人工心臟瓣膜與中度至重度二尖瓣狹窄

Lixiana® 目前仍無使用於機械性心臟瓣膜之病人，生物性心臟瓣膜術後的前3個月內無論是否合併心房顫動之病人，或中度至重度二尖瓣狹窄病人的研究，因此，Lixiana® 不建議使用於這類病人。

5.3 操作機械能力

Lixiana® 對於駕駛及機械操作能力沒有影響或影響非常微小。

5.4 實驗室檢測

儘管 Lixiana® 治療無需定期監測，仍可採用校正後的抗第Xa因子 (anti-FXa) 活性定量法來估計抗凝血作用，以協助於特別情況下進行臨床決定，例如：過量與緊急手術 (請同時參閱11節)。

Lixiana® 會因抑制第Xa因子 (Factor Xa; FXa) 而延長標準凝血檢測結果，例如：凝血酶原時間 (PT)、INR 與部份凝血活酶時間 (aPTT)。然而，這些凝血檢測在預期治療範圍所觀察到的變化小且變異程度高，因而不適合使用於監測 Lixiana® 的抗凝血作用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦服用 Lixiana® 的安全性及療效尚未確立。動物實驗曾顯示 Lixiana® 具有生殖毒性 (參見第10.3節)。鑑於潛在的生殖毒性、出血風險，以及 Lixiana® 可通過胎盤的證據，Lixiana® 禁止用於懷孕婦女 (參見第4節)。

6.2 哺乳

哺乳中的女性服用 Lixiana® 的安全性及療效尚未確立。動物研究的資料顯示 Lixiana® 會被分泌至乳汁中，因此 Lixiana® 禁止於哺乳期間使用 (參見第4節)，使用者必須在停止哺乳或停用/停止治療之間隔一。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性

具有生育能力的女性應避免於接受 Lixiana® 治療期間懷孕。

生育力

過去尚未特定的 Lixiana® 人體試驗曾評估對生育力的影響，一項於大鼠身上進行的雄性及雌性生育力試驗並未觀察到任何影響 (參見第10.3節)。

6.5 老年人

由於可能增加造成較高的出血風險，因此，老年病人應謹慎併用 Lixiana® 與 acetylsalicylic acid (ASA) (請參閱第3節)。
NVAP® 在老年人(約80歲以上)伴隨有高出血風險，必要時需考慮降低劑量至每日一次15毫克。(請參閱第3節)。

6.6 肝功能不全

Lixiana® 不建議使用於嚴重肝功能不全病人(參見第3及11節)。
輕度或中度肝功能不全病人應謹慎使用 Lixiana® (請參閱第3節)。
臨床試驗排除肝酶顯著升高(ALT/AST > 2 x ULN)或總膽紅素 ≥ 1.5 x ULN 的病人。因此，Lixiana® 應謹慎使用於此族群(請參閱第3及11節)。開始 Lixiana® 治療前應進行肝功能檢測。
接受 Lixiana® 治療超過1年的病人，建議定期監測肝功能。

6.7 腎功能不全

腎功能不全

相較於腎功能正常者，輕度(CrCl > 50 - 80 毫升/分鐘)、中度(CrCl: 30 - 50 毫升/分鐘)和重度(CrCl < 30 毫升/分鐘)但並未接受透析腎功能不全的受試者，其血漿曲線下面積(area under curve; AUC)會分別上升32%、74%和72% (劑量調整方式請見第3節)。

針對末期腎病的病人或正接受透析治療的病人，不建議使用 Lixiana® (參見第3及11節)。

NVAF 病人的腎功能

相較於使用 warfarin 治療良好的病人，曾觀察到 Lixiana® 在 CrCl 升高之病人有療效較低的趨勢(請參閱第12節臨床試驗資料)。

腎功能的評估：所有病人應在開始治療與隨後臨床上有需要時監測 CrCl (請參閱第11節)。

6.8 其他族群

血流量學不穩定 PE 病人或需要血栓溶解或肺栓塞切除術的病人

因為尚未建立 Lixiana® 使用於下列臨床情況的安全性與療效，Lixiana® 不建議作為替代傳統肝素用於血流力學不穩定的肺栓塞病人，或者可能接受血栓溶解或肺栓塞切除術的病人。

患有活動性癌症的病人

目前尚未建立 Lixiana® 用於治療及/或預防活動性癌症病人 VTE 的療效與安全性。

抗磷脂脂質症候群(antiphospholipid syndrome, APS)的病人

對於被診斷有抗磷脂脂質症候群之血栓病史的病人，不建議使用 direct acting oral anticoagulants (DOACs)，包括 edoxaban，相較於維生素 K 拮抗劑的治療，尤其對於3項抗磷脂試驗 (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies 以及 anti-beta 2-glycoprotein I antibodies) 皆為陽性的病人，使用 DOACs 治療可能增加復發性血栓事件的比例。

7 交互作用

Lixiana® 主要由上消化道(GI)吸收，因此，可增加胃排空速率與腸道蠕動的藥物或疾病，可能會降低 Lixiana® 的溶解與吸收。

P 糖蛋白(P-gp)抑制劑

Lixiana® 是 P 糖蛋白(P-gp) 外排運輸蛋白的受質。藥物動力學研究顯示，Lixiana® 若與 cyclosporine、dronedarone、erythromycin、ketoconazole、quinidine 或

Verapamil 或 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑併用，會導致 Lixiana® 的血漿濃度上升，如 Lixiana® 併用

cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole，必須將劑量調降成每日一次30毫克(參閱第3節)。

在臨床試驗中，如 Lixiana® 併用 quinidine、verapamil 或 amiodarone 則無需調降劑量(請參閱第3節)。

目前未有 Lixiana® 併用其他 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑包括 human immunodeficiency virus (HIV) 蛋白酶抑制劑之研究。

與下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑併用時，Lixiana® 必須使用每日一次 30 毫克的劑量：

- Cyclosporine：同時使用單劑量 cyclosporine 500 毫克和單劑量 Lixiana® 60 毫克時，可使 Lixiana® 的 AUC 和 maximum serum concentration (C_{max}) 分別上升 73% 和 74%。

- Dronedarone：以每日兩次 dronedarone 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 5 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 46%。

- Erythromycin：以每日四次 erythromycin 500 毫克的劑量服用 8 天時，於第 7 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 68%。

- Ketoconazole：以每日一次 ketoconazole 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 4 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 87% 和 89%。

併用下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑時的建議劑量為每日一次 Lixiana® 60 毫克：

- Quinidine：以每日一次 quinidine 300 毫克(第 1 和第 4 天)及每日三次(第 2 和第 3 天)的劑量服用時，於第 3 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 24 小時 AUC 和 C_{max} 分別上升 77% 和 85%。

- Verapamil：以每日一次 verapamil 240 毫克的劑量服用 11 天時，於第 10 天併用單一劑量 Lixiana® 60 毫克，可使 Lixiana® 的 AUC 和 C_{max} 皆上升約 53%。

- Amiodarone：合併給予每日一次 amiodarone 400 毫克與每日一次 Lixiana® 60 毫克會使 AUC 增加 40% 且使 C_{max} 增加 66%。此數據不具臨床上的顯著性。在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中，併用和未併用 amiodarone 的受試者，其療效與安全性結果相近。

P 糖蛋白(P-gp)誘導劑

併用 Lixiana® 與 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑 rifampicin 會降低 Lixiana® 的平均 AUC 與縮短半衰期，而可能減少其藥效學作用。併用 Lixiana® 與其他 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑(例如：phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 或 St John's Wort)可降低 Lixiana® 的血漿濃度。Lixiana® 應謹慎併用 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑

糖蛋白(P-gp)受質

Digoxin 於第1至第14日給予每日一次Lixiana[®] 60毫克時，若合併每日二次digoxin 0.25毫克(第8與第9日)與每日一次0.25毫克(第10至第14日)的多重每日劑量，可使Lixiana[®]的C_{max}上升17%，而對穩定狀態下AUC或清除率則無顯著作用。在檢驗Lixiana[®]對於digoxin PK的作用時，digoxin的C_{max}上升約28%，而AUC則上升7%。此項數據不具臨床相關性。Lixiana[®]併用digoxin時，無須調整劑量。

抗凝作用：由於出血風險會上升，因此不建議Lixiana[®]併用其他抗凝劑(參見第4節)。
乙醯水楊酸(ASA)：ASA(100毫克或325毫克)和Lixiana[®]併用時，相較於單一服用任一種藥物的情況，會使出血時間延長。與高劑量乙醯水楊酸(325毫克)併用可使Lixiana[®]的穩定態C_{max}和AUC分別上升35%和32%。不建議Lixiana[®]長期合併使用高劑量乙醯水楊酸(325毫克)。隨即在有醫療監測的情況，下合併使用Lixiana[®]與高於100毫克乙醯水楊酸的劑量。

在臨床試驗中允許受試者併用乙醯水楊酸(≤低劑量100毫克/日)、其他抗血小板藥物與thienopyridine類藥物，雖然Lixiana[®]與warfarin的組別結果相近，但抗凝劑併用乙醯水楊酸相較於未併用者約增加2倍的重大出血事件數目(參見第5.1節)。併用低劑量乙醯水楊酸(≤100毫克)並未影響Lixiana[®]給予單一劑量後或穩定態的藥效或總藥量。

血小板抑制劑：ENGAGE AF-TIMI 48試驗曾允許受試者併用單一服用thienopyridine類的藥物(例如clopidogrel)，結果使得具有臨床意義的出血事件數目增加，但服用Lixiana[®]時的出血風險仍低於服用warfarin時的出血風險(參見第5.1節)。

目前Lixiana[®]與雙重抗血小板藥物或與血栓溶解劑併用之經驗仍相當有限。非類固醇消炎藥：Naproxen和Lixiana[®]併用，相較於單一服用任一種藥物，可使出血的時間延長。Naproxen對於Lixiana[®]的C_{max}和AUC沒有任何影響。在臨床試驗中，併用非類固醇消炎藥可使具有臨床意義的出血事件數目增加，因此長期服用非類固醇消炎藥之病人不建議併用Lixiana[®]。

SSRIs / SNRIs：併用SSRIs或SNRIs與其他抗凝劑一樣，可能存在增加病人出血的風險，因為它們被報導會對血小板造成影響(參見第5.1節)。

Lixiana[®]對其他藥物的影響

對於併用之digoxin，Lixiana[®]可使其C_{max}上升28%，但不影響其AUC。Lixiana[®]對於quinidine的C_{max}和AUC沒有影響。

對於併用之verapamil，Lixiana[®]可使其C_{max}和AUC分別下降14%和16%。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

Lixiana[®]的安全性係依據兩個第三期試驗(21,105名NVAF及8,292名VTE (DVT和PE)病人)，以及上市後經驗。

與edoxaban治療相關最常見的不良反應是流鼻血(7.7%)、血尿(6.9%)和貧血(5.3%)。出血可發生於任何部位，且可能相當嚴重、甚至致命(參見第5.1節)。

不良反應列表

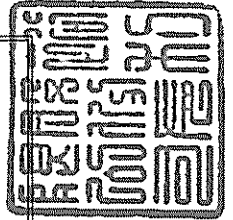
表3之不良反應來自於兩個第三期隨機試驗的VTE及NVAF病人以及上市後階段(post-marketing

(marketing)發現之不良反應。各項不良反應是依據系統器官類別(system organ class, SOC)及發生率區分。表格採用下列慣用語：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)。

表3 治療非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈性血栓時發生的不良反應列表

系統器官類別	發生率
血液和淋巴系統疾病	
貧血	常見
血小板減少症	不常見
免疫系統疾病	
過敏	不常見
過敏性反應(Anaphylactic reaction)	罕見
過敏性水腫	罕見
神經系統疾病	
頭暈	常見
頭痛	常見
腦出血	不常見
蜘蛛網膜下腔出血	罕見
眼睛疾病	
結膜/角膜出血	不常見
眼內出血	不常見
心臟疾病	
心包膜出血	罕見
血管疾病	
其他出血	不常見
呼吸系統、胸腔及縱膈疾病	
流鼻血	常見
咳嗽	不常見

肝功檢驗值異常	常見
下消化道出血	常見
上消化道出血	常見
口腔/咽喉出血	常見
噁心	常見
後腹腔出血	罕見
肝臟疾病	
血中膽紅素增加	常見
γ-胺基酸轉移酶(gamma GT)增加	常見
血中鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)增加	不常見
轉胺酶增加	不常見
皮膚及皮下組織疾病	
皮膚軟組織出血	常見
皮疹	常見
瘙癢	常見
尋麻疹	不常見
肌肉骨骼及結締組織疾病	
肌肉內出血(未發生腔室症候群)	罕見
關節內出血	罕見
腎臟及泌尿系統疾病	
肉眼可見之血尿/尿道出血	常見
生殖系統及乳房疾病	
陰道出血 ¹	常見
一般性瘙癢及用藥部位狀況	
穿刺處出血	常見



肝功檢驗值異常	常見
腸胃、泌尿及治療併發症	
手術部位出血	不常見
硬膜下出血	罕見
治療相關出血	罕見

1 計算通報率時是以臨床試驗中的女性族群作為分母，陰道出血的通報在末滿50歲的女性中相當常見，但在超過50歲的女性中則不常見。

特定不良反應的說明

出血後貧血

由於Lixiana[®]的藥理作用機轉，使用時可能會增加任何組織或器官有較高的潛在或明顯出血風險，而引起出血後貧血，臨床徵象、症狀與嚴重程度(包括死亡)會因出血及/或貧血的部位及嚴重程度而有所不同(請參閱9節)。在臨床研究中，觀察到長期使用Lixiana[®]發生黏膜出血(例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血)與貧血之情形，相較於VKA治療發生比率偏高，因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，可進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，以便測潛在出血。特定病人族群可能會較高的出血風險，例如：控制不佳的嚴重高血壓病人及/或合併接受會影響止血作用治療的病人(請參閱5.1節)。經期出血可能會增加及/或延長，出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭暈或原因不明頭暈、呼吸困難與原因不明休克。

Lixiana[®]曾通報發生的已知嚴重出血併發症包括腔室症候群與因瀉流不足引起的腎衰竭，因此，在為接受抗凝血治療的病人進行評估時，均應考慮出血的可能性。

8.2 臨床試驗經驗

請參閱8.1節。

8.3 上市後經驗

疑似不良反應的通報

在藥品獲准上市後，疑似不良反應的通報相當重要，這能讓藥品的效益/風險特性持續受到監測。醫護人員應對任何疑似不良反應，透過國家的通報系統進行通報。

9 過量

Lixiana[®]用藥過量時可引起出血，目前服用藥物過量的病例數仍相當有限。

目前Lixiana[®]並無可拮抗其藥效作用的專一特定解毒劑。

Lixiana[®]藥物過量時可考慮早期給予活性炭，以減少吸收。由於使用活性炭減少Lixiana[®]吸收的作法尚未於Lixiana[®]研發中進行特別研究，因此，此項建議是依據藥物過量的標準治療與相似成分的現有資料所提出。

出血的處理

若接受Lixiana[®]的病人發生出血併發症，應延後給予下個Lixiana[®]劑量，或在適當的情況下停止治療。Lixiana[®]的半衰期約為10至14小時(請參閱11節)，應依據出血的嚴重程度與部位進行不同的處理。

可在需要時進行適當的症狀性治療，例如

mechanical compression(例如：嚴重流血)、手術止血、液體補充與血流力學支持、血液製品(依據相關的貧血或凝血障礙給予紅血球濃厚液或新鮮冷漿血漿)或血小板。

可在無法以輸血或止血處置的危及生命出血情況，給予4因子凝血酶原複合濃縮劑(4-factor prothrombin complex concentrate (PCC)) 50 IU/公斤曾顯示可在完成輸注後30分鐘逆轉Lixiana®作用。

亦可考慮使用第VIIa因子(r-FVIIa)治療，然而，此產品使用於接受Lixiana®病人的臨床經驗有限。在重大出血時，應依據當地情況考慮尋求專家諮詢。

預期Protamine sulfate與維生素K不會影響Lixiana®的抗凝血活性。

目前並無Lixiana®接受者使用抗纖維蛋白溶解劑(tranexamic acid、aminocaproic acid)的經驗，也無Lixiana®接受者使用全身性止血劑(desmopressin、aprotinin)的經驗及科學理論基礎(scientific rationale)。由於Lixiana®的血漿蛋白結合率高，預期無法以透析排除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Lixiana®是一種具有高度選擇性、直接且可逆之第Xa凝血因子(FXa)抑制劑；FXa為凝血連鎖反應最終共同路徑(final common pathway)中的絲氨酸蛋白酶。Lixiana®可抑制游離FXa，以及凝血酶原酶(prothrombinase)的活性。凝血連鎖反應中的FXa若受到抑制，可減少凝血酶(thrombin)的生成、延長凝血時間，並降低血栓形成的風險。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：抗血栓藥物，直接凝血因子Xa抑制劑(direct factor Xa inhibitor)；ATC碼

：B01AF03

藥效學效果

Lixiana®可在1-2小時內迅速產生藥效，並產生相對應的Lixiana®曝露量(C_{max})，以抗第Xa凝血因子(anti-FXa assay)活性分析法測出的藥效學效果具有可預測的特性。Lixiana®的劑量和濃度具有相關性，由於可抑制FXa，因此Lixiana®亦可延長凝血時間，例如凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)及活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。

在上述凝血後測上觀察到的變化預期可於治療劑量下出現，但這些變化幅度不大且有高度的變異性，在Lixiana®抗凝血效果的監測上並無用處。

由rivaroxaban、dabigatran或apixaban轉換為Lixiana®時對凝血指標造成的影響

在臨床藥理學研究中，健康受試者曾服用每日一次rivaroxaban 20毫克、每日兩次dabigatran 150毫克，或每日兩次apixaban 5毫克，且均於第4天服用單一劑量Lixiana®60毫克進行研究。該試驗測出凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)和其他凝血生物標記(如抗第Xa凝血因子活性、aPTT)所受到的影響。結果在第4天轉換成Lixiana®之後，該試驗測出凝血酶原時間

(Prothrombin time; PT)與服用rivaroxaban和apixaban的第3天相同。在dabigatran方面，則觀察到曾接受dabigatran治療者在接受Lixiana®後表現出較單獨接受Lixiana®後有較長的活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。其原因被認定為由dabigatran治療的殘留效應所致，然而，此情況並未造成出血時間延長。

根據上述資料，從這些抗凝血劑轉換成Lixiana®時，開始服用第一劑Lixiana®的時間可落在前一種抗凝血劑的原訂下一劑服用時間(參見第3.1節)。

10.3 臨床安全性資料

根據藥理學、重覆給藥毒性、基因毒性、致畸潛力或光毒性等傳統研究的結果，非臨床資料顯示此藥對人體並無特殊危害。

生殖毒理學

於較高劑量下Lixiana®會在大鼠和兔子身上引起陰道出血，但對於潮代雌大鼠的生殖表現並無影響。

在大鼠中，並未觀察到藥物對雄鼠或雌鼠生殖力的影響。

在動物生殖研究中，於200毫克/公斤的劑量下(根據總體表面積[毫克/平方公尺]換算，約為60毫克/日之最大建議人體劑量(maximum recommended human dose; MRHD)的65倍)，可發現兔子上出現顯著變異的發生率有上升現象。在大鼠和兔子身上，分別在300毫克/公斤/日(約為MRHD的49倍)及200毫克/公斤/日(約為MRHD的65倍)的劑量下會有著床後流產率增加的現象。對兔子給予600毫克/公斤/日(約為MRHD的195倍)會使胎兒的骨骼變異增加。

在泌乳中的大鼠身上，Lixiana®會分泌至乳汁中。

在懷孕大鼠的藥物分佈試驗中，Lixiana®會穿過胎盤而分佈到胎兒組織中。

11 藥物動力學特性

吸收

Lixiana®在人體吸收時，最高血液濃度約在1-2小時內達到。絕對生物體可用率約為62%。各種食物提高最高血液濃度的程度不一，但對於總曝露量的影響不大。在ENGAGE AF-TIMI 48和Hokusai-VTE等試驗中，Lixiana®是在搭配食物或未搭配食物的條件下使用。在pH值≥6.0的條件下，Lixiana®的溶解度降低，然而併用質子幫浦抑制劑，不會對Lixiana®的曝露量造成顯著影響。

在一項針對30名健康受試者的研究中，將60毫克 edoxaban錠壓碎後混和於蘋果泥中口服使用，或將其懸浮於水中經鼻胃管給藥，其平均AUC及C_{max}皆與相同之生體可用率，鑒於edoxaban可預測且與劑量成比例的藥物動力學特性，此研究之生體可用率結果亦可能適用於較低劑量之edoxaban。

分佈

藥物的分佈屬於雙相分佈，分佈體積為107±19.9升。體外試驗下與血漿蛋白的結合率約為55%。在每日一次的用藥頻率下，Lixiana®不會產生具有臨床意義的累積現象(累積比：1.14)。穩定態濃度可於3天內達成。

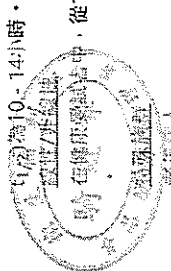
生物轉化

原型Lixiana®為血漿內的主要型態。Lixiana®的代謝途徑包括水解(由羧酸酯酶1)、結合(conjugation)或氫化(由CYP3A4/5執行)(<10%)。Lixiana®共有三種活性代謝物，其主要代謝產物(M-4)；經由水解生成成仍具有活性，但在健康受試者中，佔原藥物曝露量的不到10%。其他代謝產物的曝露量則不到5%。Lixiana®為外排出轉輸蛋白P-糖蛋白(P-gp)的受質，但非攝入轉輸蛋白(例如有機陰離子轉輸蛋白多肽OATP1B1、有機陰離子OAT1或OAT3或有機陽離子轉輸蛋白OCT2)的受質，其活性代謝物為OATP1B1的受質。

排除

在健康受試者中，總清除率估計為22±3升/小時；50%是經由腎臟排出(11升/小時)。腎臟所排出的藥物佔服用劑量的35%。其他藥量的清除方式則為代謝作用以及膽道/腸道的排泄作用。經口服的半衰期

(



在第三期臨床試驗中，從15毫克到60毫克的劑量，Lixiana®具有大致上與劑量成正比的藥物動力學特性

老年病人

在第三期臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，將腎功能及體重納入考量後，可發現年齡對Lixiana®的藥物動力學特性並無額外臨床上的顯著影響。

腎功能不全

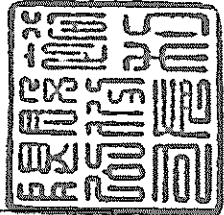
相較於腎功能正常者，輕度(CrCl > 50 - 80 毫升/分鐘)、中度(CrCl : 30 - 50 毫升/分鐘)和重度(CrCl < 30 毫升/分鐘)但未接受透析治療腎功能不全的受試者，其血漿AUC分別上升32%、74%和72%。在腎功能不全病人中，Lixiana®代謝物分布不同，會形成較多量的活性代謝物。不論腎功能如何，Lixiana®血漿濃度與抗第Xa因子活性間均存在線性關係。末期腎病且正接受腹膜透析的受試者，其總暴露量會比健康受試者高出93%。族群藥物動力學模型顯示，輕度腎功能不全(CrCl : 15-29 毫升/分鐘)病人的暴露量約為腎功能正常者的兩倍。

依據CrCl分類的抗第Xa因子活性

以下表4為各適應症依據CrCl分類的Lixiana®抗第Xa因子活性。

表4：依據肌酐清除率分類的Lixiana®抗第Xa因子活性

Lixiana®劑量	CrCl (毫升/分鐘)	Lixiana®給藥後的抗 第Xa因子活性 (IU/mL) ¹	Lixiana®給藥前的抗 第Xa因子活性 (IU/mL) ²
預防中風與全身性栓塞：NVAF			
30毫克QD	≥30至≤50	2.92 [0.33 - 5.88]	0.53 [0.11 - 2.06]
	>50至≤70	4.52 [0.38 - 7.64]	0.83 [0.16 - 2.61]
	>70至≤90	4.12 [0.19 - 7.55]	0.68 [0.05 - 2.33]
	>90至≤110	3.82 [0.36 - 7.39]	0.60 [0.14 - 3.57]
60毫克QD [*]	>110至≤130	3.16 [0.28 - 6.71]	0.41 [0.15 - 1.51]
	>130	2.76	0.45



治療DVT、治療PE與預防DVT與PE (VTE)	劑量	中位數 [範圍]	95% CI
30毫克QD	≥30至≤50	2.21 [0.14 - 4.47]	0.22 [0.00 - 1.09]
	>50至≤70	3.42 [0.19 - 6.13]	0.34 [0.00 - 3.10]
	>70至≤90	2.97 [0.24 - 5.82]	0.24 [0.00 - 1.77]
	>90至≤110	2.82 [0.14 - 5.31]	0.20 [0.00 - 2.52]
60毫克QD [*]	>110至≤130	2.64 [0.13 - 5.57]	0.17 [0.00 - 1.86]
	>130	2.39 [0.10 - 4.92]	0.13 [0.00 - 2.43]

* ≤ 60 公斤的低體重者或併用特定P-糖蛋白(P-gp)抑制劑者將劑量降低至30毫克

1 給藥後相當於C_{max} (於給予Lixiana®後1-3小時收集給藥後樣本)

2 給藥前相當於C_{min}

儘管Lixiana®治療無需定期監測，在Lixiana®治療量可協助進行臨床決定的特別情況下，仍可採用校正後的抗第Xa因子活性定量法來估計抗凝作用，例如：過量與緊急手術(請同時參閱5.1節)。

血液透析

一次為期4小時的血液透析療程可使Lixiana®總暴露量下降至不到9%。

肝功能不全

與相對應的健康對照組比較，輕度或中度肝功能不全病人的藥物動力學特性和藥效學特性與之相當。Lixiana®尚未有關於重度肝功能不全病人的研究(參見第3節)。

性別

在第三期臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，將體重納入考量後，可發現性別對於Lixiana®的藥物動力學特性並無額外臨床上的顯著影響。

族群

在臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，可發現亞洲病人和非亞洲病人的尖峰及總暴露量相近。

體重

在臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，相較於體重中位數較高(84公斤)的病人，體重中位數較低(55公斤)的病人，其C_{max}和AUC分別高出40%和13%。在第三期臨床試驗中(涵蓋非瓣膜性心房纖維顫動及靜態性室兩種適應症)，體重≤ 60公斤的病人服用劑量減半的Lixiana®，結果療效與warfarin相近但出血事件較少。

藥物動力學/藥效學關係



PTT(Prothombin time)、INR、aPTT(activated partial thromboplastin time)和抗Xa(anti-Factor Xa)濃度因元活性均與Lixiana®濃度呈現線性相關。

121 臨床試驗資料

預防中風及全身性栓塞

針對心房纖維顫動的Lixiana®臨床試驗計畫，其目的是在具有中至高度中風及全身性栓塞風險的非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)病人中，證明兩種劑量組別的Lixiana®相較於warfarin在預防中風和全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)上的療效及安全性。

在ENGAGE AF-TIMI 48隨機試驗中(此為一項事件驅動、第三期、多中心、隨機、雙盲、雙處理、平行分組試驗)，21,105名平均年齡75歲、高血壓、糖尿病、中風(CHADS₂)分數為2.8分的受試者被隨機分配至每日一次Lixiana®30毫克治療組，或每日一次Lixiana®60毫克治療組或warfarin組。兩個Lixiana®治療組中的受試者若滿足下列一項或多項臨床因子，需將其劑量減半：中度腎功能不全(CrCl：30 - 50毫升/分鐘)、體重偏低(≤ 60公斤)，或併用特定P-糖蛋白抑制劑(verapamil、quinidine、dronedarone)。

主要療效評估指標是由中風和SEE所組成的複合式指標。次要療效評估指標包括：由中風、SEE及心血管(CV)死亡事件組成的複合式指標；重大不良心血管事件(major adverse cardiovascular event; MACE)，是由非致命性心肌梗塞(MI)、非致命性中風、非致命性全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)及因心血管(CV)或因出血或出血所引起死亡事件組成的複合式指標；及由中風、SEE和所有成死因事件所組成的複合式指標。

Lixiana®60毫克及30毫克治療組的試驗藥物治療時間中位數皆為2.5年。Lixiana®60毫克及30毫克治療組的試驗藥物治療時間中位數皆為2.8年。60毫克和30毫克治療組的治療人數中位數分別為15,471人/年和15,840人/年；而60毫克和30毫克治療組的治療人數中位數則分別為19,191人/年和19,216人/年。

在warfarin組中，TTR(維持於治療範圍內INR 2.0至3.0的時間)中位數為68.4%。

療效主要分析目的在於證明Lixiana®相較於warfarin對於修正後意向治療(modified intention to treat; mITT)族群在治療期間或最後一劑後3日內首次中風或SEE上的劣性。有關中風或SEE的主要療效指標，Lixiana®60毫克表現出對於warfarin的不劣性(hazard ratio; HR) 97.5% CI上限低於事先限定的劣性臨界值1.38(表5)。

表 5：ENGAGE AF-TIMI 48研究的中風與SEE(mITT，治療期)

主要指標	Lixiana®60 毫克 (含劑量降低至30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
首次中風/SEE ^a		
n	182	232
事件發生率(%/yr) ^b	1.18	1.50
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
劣性P值 ^c	<0.0001	

主要指標	Lixiana®60 毫克 (含劑量降低至30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
n	135	144
事件發生率(%/yr) ^b	0.87	0.93
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
首次出血性中風		
n	40	76
事件發生率(%/yr) ^b	0.26	0.49
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
首次SEE		
n (%/yr) ^a	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

縮寫：HR=相較於warfarin的危險比；CI=信賴區間，n=事件數，mITT=修正後意向治療族群

· N=mITT族群受試者人數，SEE=全身性栓塞事件，yr=年。

a 一名受試者可出現於多行中。

b 事件發生率(%/yr)計算方式為事件數/受試者年觀察量。

c 雙尾P值是依據劣性臨界值1.38得出。

在ITT族群(優越性分析)的全部研究期間，Lixiana®60毫克組有296名受試者裁定發生中風或SEE(每年1.57%)，warfarin組則有337名受試者(每年1.80%)，相較於接受warfarin治療的受試者

· Lixiana®60毫克組的HR為0.87 (99% CI：0.71、1.07，優越性p=0.08)。

在次群組分析中，在劑量於ENGAGE AF-TIMI 48試驗中(因為體重≤ 60公斤、患有中度腎功能不全

，或併用P-糖蛋白抑制劑)調降為30毫克的60毫克治療組受試者方面，主要評估指標的事件發生率為

每年2.29%；而在相對應的warfarin組受試者方面，事件發生率則為每年2.66% [HR (95% CI)：0.86

(0.66, 1.13)]。

在預設之主要次群組(必須調降劑量者)，包括根據年齡、體重、性別、腎功能狀態、先前的中風或暫時性腦缺血發作、糖尿病和P-糖蛋白抑制劑者方面，其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

最低3個四分位數(INR TTR ≤ 57.7%至≤ 73.9%)中，INR於目標範圍內(INR TTR)平均時間較短的

warfarin中心其主要指標危險比(Lixiana®60毫克相較於warfarin)為0.73-0.80，warfarin治療最佳對

照的中心則為1.07 (INR值>73.9%位於治療範圍內的第4個四分位數)。

Lixiana®相較於warfarin在主要研究結果(中風/SEE)與腎功能分析有統計上顯著的交互作用(p值

0.0042)。

ENGAGE AF-TIMI 48研究期間

表6為ENGAGE AF-TIMI 48研究中NVAF病人依據肌酸酐清除率分類的缺血性中風/SEE。兩國治療群組的事件率均隨CrCl的增加而降低。

表5：ENGAGE AF-TIMI 48研究中mITT分析集於全部研究期間依據肌酸酐清除率分類的缺血性中風/SEE

CrCl次族群 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)		Warfarin (N = 7,012)		HR (95% CI)
	n	事件數 事件發生率 (%/年)	n	事件數 事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	63 1.89	1,305	67 2.05	0.93 (0.66, 1.31)
>50至≤70	2,093	85 1.51	2,106	95 1.70	0.88 (0.66, 1.18)
>70至≤90	1,661	45 0.99	1,703	50 1.08	0.92 (0.61, 1.37)
>90至≤110	927	27 1.08	960	26 0.98	1.10 (0.64, 1.89)
>110至≤130	497	14 1.01	469	10 0.78	1.27 (0.57, 2.85)
>130	462	10 0.78	418	3 0.25	..*

縮寫：CrCl=肌酸酐清除率；N=mITT族群全部研究期間的受試者人數；mITT=改良式治療意向

；n=次族群組病人數；HR=相較於warfarin的風險比率；CI=信賴區間。

*若單一治療組事件 <5則未分析HR。

腎功能次族群的次要療效指標分析結果與主要指標分析結果相似。

使用全部研究期間的ITT進行優越性檢定。

Lixiana®60 毫克治療組發生中風與SEE的受試者人數少於warfarin組(分別為每年1.57%與

1.80%)，HR為0.87 (99% CI: 0.71、1.07，優越性p=0.0807)。

比較Lixiana®60 毫克治療組與warfarin組中風、SEE與CV死亡率HR (99% CI)的事先制定複合指標為0.87 (0.76、0.99)，MACCE為0.89 (0.78、1.00)。中國、SEE與所有成因死亡率為0.90 (0.80、1.01)。ENGAGE AF-TIMI 48研究中，接受Lixiana®60 毫克(含降低劑量至30毫克)受試者的所有成因死亡(裁定為死亡)為769名(每年3.99%)，相較之下，warfarin組為836名(每年4.35%) [HR (95% CI): 0.91 (0.83、1.01)]。

依據腎功能次族群(Lixiana®相較於warfarin)的所有成因死亡率(裁定為死亡)：CrCl 30至≤50 毫升

分鐘 [HR (95% CI): 0.81 (0.68、0.97)]；CrCl > 50至 <80 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 0.87 (0.75、

1.02)]；CrCl

≥50 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 1.15 (0.95、1.40)]。

Lixiana®60 毫克(含劑量降低至30毫克)表現出較warfarin為低 [HR (95% CI): 0.86 (0.77、0.97)] 的

缺血性中風

危險。在Lixiana®相較於warfarin)的裁定導致心血管死亡率：CrCl 30至≤50 毫升/分鐘 [HR

(95% CI): 0.80 (0.65、0.99)]；CrCl > 50至 <80 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 0.75 (0.62、0.90)]；CrCl

≥ 80 毫升/分鐘 [HR (95% CI): 1.16 (0.92、1.46)]。

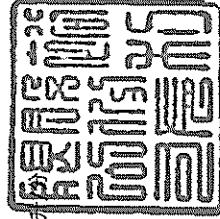
主要安全性評估指標為重大出血。

在重大出血方面，Lixiana®60 毫克治療組相較於warfarin組有顯著的風險下降現象(分別為每年2.75%和3.43%) [HR (95% CI): 0.80 (0.71、0.91)；p = 0.0009]。顱內出血(分別為每年0.39%和0.85%) [HR (95% CI): 0.47 (0.34、0.63)；p < 0.0001]，以及其他出血類型數據如表 7。

致命性出血事件在Lixiana®60 毫克治療組也顯著少於warfarin組(0.21%和0.38%) [HR (95% CI): 0.55 (0.36、0.84)；優越性檢定的p值 = 0.0059]，這主要歸因於致命性顱內出血事件的減少 [HR (95% CI): 0.58 (0.35、0.95)；p = 0.0312]。

表7：ENGAGE AF-TIMI 48試驗中的出血事件 - 安全性依治療期分析

	Lixiana®60 毫克 (含劑量調降為30毫克) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
重大出血		
n	418	524
事件發生率(%/yr) ^a	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p值	0.0009	
顱內出血 ^b		
n	61	132
事件發生率(%/yr) ^a	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
致命出血		
n	32	59
事件發生率(%/yr) ^a	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
顱床相關之非重大出血事件		



事件發生率(%/yr) ^a	1,214	1,396
HR (95% CI) ^b	8.67	10.15
事件發生率(%/yr) ^a	0.86 (0.80, 0.93)	
HR (95% CI) ^b	1.865	2.114
事件發生率(%/yr) ^a	14.15	16.40
HR (95% CI) ^b	0.87 (0.82, 0.92)	

縮寫：ICH=顱內出血；HR=相較於warfarin的危險比；CI=信賴區間；CRNM=臨床相關之非重大出血事件；n=發生事件的受試者人數；N=安全性族群內的受試者人數；yr=年。

^a 事件發生率(%/yr)的算法為事件數除以每年治療人數。

^b 顱內出血包含原發性出血性中風、蜘蛛網膜下腔出血、硬膜上/下出血，以及帶有嚴重出血性轉換(hemorrhagic conversion)現象的缺血性中風。所有在經判定腦血管和非顱內出血電子個案報告表上所通報，且經判定人員確認的顱內出血，都會計入顱內出血事件數中。

^c 「任何經確認的出血」包含判定人員定義為臨床顯著者。

註：受試者若於多個子項目上都曾發生事件，則可同時納入多個子項目中。

分析中納入的是各項目的首次事件。

表8、9與10分別顯示ENGAGE AF-TIMI 48研究中NNAVAF病人依從性服用清除率分類的重大、致死與顱內出血，兩個治療組的事件率均隨著CrCl升高而降低。

表8：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析基於治療期間依從性服用清除率分類的重大出血事件數^a

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)		
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)
≥30至≤50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23
>50至≤70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77
>70至≤90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08
>90至≤110	927	29	1.33	960	56	2.48

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)		
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)
>110至≤130	497	20	1.70	469	24	2.14
>130	462	13	1.18	418	21	2.08

表9：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析基於治療期間依從性服用清除率分類的致死出血事件數^a

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)		
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)
≥30至≤50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72
>50至≤70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50
>70至≤90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23
>90至≤110	927	2	0.09	960	3	0.13
>110至≤130	497	1	0.08	469	5	0.44
>130	462	2	0.18	418	0	0.00

表10：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析基於治療期間依從性服用清除率分類的顱內出血事件數^a

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)		
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)
≥30至≤50	1,302	16	0.64	1,305	35	1.40
>50至≤70	2,093	14	0.33	2,106	23	0.50
>70至≤90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23
>90至≤110	927	2	0.09	960	3	0.13
>110至≤130	497	1	0.08	469	5	0.44
>130	462	2	0.18	418	0	0.00

CvC1 試驗組 (CvC1 試驗組) (每升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)		
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)
>50至≤70	2,093	19	0.42	2,106	51	1.10
>70至≤90	1,661	17	0.44	1,703	35	0.89
>90至≤110	927	5	0.23	960	6	0.26
>110至≤130	497	2	0.17	469	3	0.26
>130	462	1	0.09	418	1	0.10

縮寫: N = mITT 族群全部研究期間的受試者人數; mITT = 改良式治療意向; n = 次群組病人人數

; HR = 相較於 warfarin 的風險比率; CI = 信賴區間。

*若單一治療組事件 < 5 則未分析 HR。

a 治療期間: 自第一劑研究藥物至最後一劑後 3 日的時間。

次群組分析顯示, 在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中劑量因為體重 ≤ 60 公斤、患有中度腎功能不全或併用 P 糖蛋白 (P-gp) 抑制劑而調降至 30 毫克的 60 毫克治療組受試者方面, Lixiana® 劑量調降至 30 毫克的受試者及 warfarin 劑量調降至 30 毫克的受試者各有 104 (每年 3.05%) 及 166 (每年 4.85%) 人曾發生重大出血事件 [HR (95% CI): 0.63 (0.50, 0.81)]。

在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中, 以 Lixiana®60 毫克治療組與 warfarin 組比較時, 淨臨床預後(首次中國、全身性栓塞事件、重大出血或所有原因死亡事件; mITT 族群, 全部研究期間)是以 Lixiana® 顯著較佳 [HR (95% CI): 0.89 (0.83, 0.96); p = 0.0024]。

日本的第三期試驗

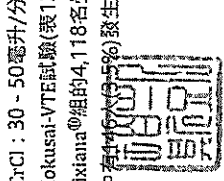
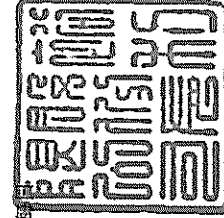
在日本進行的一項第二期雙盲試驗, 針對 80 歲以上、罹患非瓣膜性心房纖維顫動並具有高出血風險的受試者, 且難以依照核准的劑量和給藥方式服用現有口服抗凝血的病人 (註 2) (療效評估共計 984 名病人, 安全性評估共計 982 名), 給予 15 毫克, 每日一次的口服 edoxaban 或安慰劑。觀察期間中位數為 1.3 年。試驗結果如表 11 就主要指標的中國或全身性栓塞發生率而言, 證實 edoxaban 組具有優越性 (註 3)。

[請參閱 3.3 節特殊族群用法用量: 老年病人]。

註 1) 至少符合一項下列標準: 重度腎功能不全 (15 毫升/分鐘 ≤ CrCl < 30 毫升/分鐘)、重要器官出血史 (包括腦內出血、眼內出血和腸胃道出血)、低體重 (≤ 45 公斤)、持續使用酸性非類固醇抗炎藥、或同時使用一種抗血小板藥物。

註 2) Warfarin (PT-INR 控制在 1.6 至 2.6); dabigatran 110 毫克, 每日兩次; rivaroxaban 10 毫克, 每日一次; apixaban 2.5 毫克, 每日兩次; 或 edoxaban 30 毫克, 每日一次。

註 3) 內部參考資料: 針對患有心房纖維顫動並具有高出血風險之老年病人的第三期試驗



ELDERCARE-AF 結果。

表 11: 心臟纖維顫動病人的療效指標: 中國或全身性栓塞及重大出血發生率 (日本的第三期試驗)

指標	發生事件數/總受試者數 (年發生率)			風險比率 (95% 信賴區間)
	Edoxaban 組	安慰劑組		
中風/全身性栓塞 (註 1)	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)		0.34 (0.19-0.61)
重大出血 (註 2)	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)		1.87 (0.90-3.89)

註 1) mITT (所有受試者被隨機分配後至試驗結束或停止給予試驗藥物後進行之檢測為止)。

註 2) 安全性分析數據集: 分析由第一劑給藥到最後一劑藥後三日。

Edoxaban 組的不良反應出現頻率為 1.4% (492 名病人中有 56 名); 主要不良反應包括貧血 (3.3%)、492 名病人中有 16 名) 和出現血尿 (1.2%)。492 名病人中有 6 名)。

治療 DVT、治療 PE 及預防 DVT 與 PE (VTE) 復發

針對靜脈血栓 (venous thromboembolism; VTE) 所進行的 Lixiana® 臨床試驗計畫, 其目的為證明

Lixiana® 在治療深層靜脈血栓 (deep vein thrombosis; DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism; PE) 及預防 DVT 和 PE 復發時的療效與安全性。

在 Hokusai-VTE 試驗中, 8,292 名受試者被隨機分配至初始肝素療法 (enoxaparin 或傳統肝素), 接著每日一次服用 Lixiana® 60 毫克或對照藥物。在對照組內, 受試者一開始即接受肝素療法及劑量經過調整後以目標 INR 落在 2.0 至 3.0 範圍內的 warfarin。接著隨單一服用 warfarin。治療時間為 3 個月至最長 12 個月 (由試驗主持人依病人的臨床特徵決定)。

接受 Lixiana® 治療的病人大部分為高加索裔 (69.6%) 與亞洲裔 (21.0%); 3.8% 為黑人, 5.3% 為其他族裔。

治療時間至少達到 3 個月者在 Lixiana® 組內為 3,718 人 (91.6%), 在 warfarin 組內為 3,727 人 (91.4%); 至少達到 6 個月者在 Lixiana® 組內為 3,495 人 (86.1%), 在 warfarin 組內為 3,491 人 (85.6%); 而治療時間 12 個月者在 Lixiana® 組內為 1,643 人 (40.5%), 在 warfarin 組內為 1,659 人 (40.4%)。

主要療效評估指標為有症狀的 VTE 復發, 定義為 12 個月試驗期間受試者出現之復發性有症狀之 DVT、非致命性有症狀之 PE 及致命性 PE 所組成的複合式指標。次要療效評估指標則包括 VTE 復發及所有成因死亡事件所組成的複合式臨床預後。

滿足下列一項或多項臨床因子的受試者將服用每日一次 Lixiana® 30 毫克; 患有中度腎功能不全 (CrCl: 30 - 50 毫升/分鐘); 體重 ≤ 60 公斤; 併用特定 P 糖蛋白抑制劑。

Hokusai-VTE 試驗 (表 12) 證實, 在主要療效預後指標 (靜脈血栓復發) 上, Lixiana® 不劣於 warfarin; 在 Lixiana® 組的 4,118 名受試者中有 130 人 (3.2%) 發生靜脈血栓復發, 而在 warfarin 組的 4,122 名受試者中有 146 人 (3.5%) 發生。

VTE復發[HR (95% CI) : 0.89 (0.70, 1.13) ; 不劣性試驗 p 值 < 0.0001]。在warfarin組內，處於治療範圍內的時間(time in therapeutic Range; TTR，意指INR為2.0至3.0)中位數為65.6%。在表現為PE (併發或未併發深層靜脈栓塞)的受試者方面，分別有47名(2.8%) Lixiana®組受試者和65名(3.9%) warfarin組受試者曾發生VTE復發 [HR (95% CI) : 0.73 (0.50, 1.06)]。

表12：Hokusai-VTE試驗的療效結果 - mITT族群，全部研究期間^b

主要指標 ^a	Lixiana® 60 毫克 (含降低劑量至30毫克者)	Warfarin (N = 4,122)	Lixiana®相對於 Warfarin HR (95% CI) ^b p值 ^c
所有發生有症狀靜脈栓塞復發的受試者 ^c · n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70, 1.13) p值 < 0.0001 (不劣性)
肺栓塞(併發或未併發深層靜脈栓塞)	73 (1.8)	83 (2.0)	
致命性肺栓塞/無法排除是否為肺栓塞引起的死亡	24 (0.6)	24 (0.6)	
非致命性肺栓塞	49 (1.2)	59 (1.4)	
僅發生深層靜脈栓塞	57 (1.4)	63 (1.5)	

縮寫：CI = 信賴區間；DVT = 深層靜脈栓塞；mITT = 修正後意向治療；HR = 相對於warfarin的危險比；n = 發生事件的受試者人數；N = mITT族群的受試者人數；PE = 肺栓塞；VTE = 靜脈栓塞事件。
^a 主要療效指標為判定後的症狀性復發VTE (即：DVT、非致死性PE與致死性PE的複合指標)
^b HR、雙尾CI是依據Cox比例危險回歸模型所得出，以治療與下列隨機分配層因子作為共變項：參與研究時的診斷(PE伴隨或未伴隨DVT)、基期風險因子(暫時性因子、所有其他因子)與是否需要在隨機分配後接受Lixiana® / Lixiana®安樂劑30毫克的劑量(是/否)。
^c p值是基於事先限定的不劣性臨界值1.5得出。

在劑量調降至30毫克(主要是因體重及腎功能較低)的受試者方面，Lixiana®組和warfarin組各有15人(2.1%)和22人(3.1%)曾發生VTE復發[HR (95% CI) : 0.69 (0.36, 1.34)]。
Lixiana®組內的138人(3.4%)，發生於warfarin組內的158人(3.9%)曾發生VTE復發和所有成因死亡事件[次要複合式評估指標] [HR (95% CI) : 0.87 (0.70, 1.10)]。

Hokusai-VTE中，Lixiana® 60毫克(含劑量降低至30毫克者)接受者的所有成因死亡(判定為死亡)為136名(3.3%)，相較之下，warfarin組為130名(3.2%)。

在針對PE病人的預設次群組中，Lixiana®和warfarin治療組分別有447人(30.6%)和483人(32.2%)被判定為發生PE且N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) ≥ 500皮克/毫升，而Lixiana®組和warfarin組受試者中分別有14人(3.1%)和30人(6.2%)發生VTE復發[HR (95% CI) : 0.50 (0.26, 0.94)]。

在預設之主要次群組(必須調降劑量者，包括根據年齡、體重、性別及腎功能狀態者方面)，其療效結果與與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

主要安全性評估指標為具有臨床意義的出血(重大或臨床相關的非重大出血事件)。在T3時點出血依治療期間的經判定出血事件所進行之安全性分析。
具有臨床意義的出血，此項主要安全性評估指標(由重大出血或臨床相關的非重大出血事件[clinically relevant non-major; CRNM]所組成的複合式指標)上，Lixiana®組的風險顯著低於warfarin組(10.3%)[HR (95% CI) : 0.81 (0.71, 0.94) ; 優越性檢定的 p 值 = 0.004]。

表13：Hokusai-VTE試驗中的出血事件 - 安全性依治療期分析^a

	Lixiana® 60 毫克 (含降低劑量至30毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)
具有臨床意義的出血(重大及CRNM) ^b · n (%)		
HR (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94)	
p值	0.004 (優越性檢定)	
重大出血 · n (%)		
N	56 (1.4)	66 (1.6)
HR (95% CI)	0.84 (0.59, 1.21)	
致命性颅内出血	0	6 (0.1)
非致命性颅内出血	5 (0.1)	12 (0.3)
臨床相關的非重大出血事件		
N	298 (7.2)	368 (8.9)
HR (95% CI)	0.80 (0.68, 0.93)	
所有出血		
N	895 (21.7)	1,056 (25.6)
HR (95% CI)	0.82 (0.75, 0.90)	

縮寫：HR = 相對於warfarin的危險比；CI = 信賴區間；N = 安全性族群的受試者人數；n = 事件數；CRNM = 臨床相關的非重大出血事件

^a 治療期：從第一劑試驗藥物開始到最後一劑的3天後為止所經過的時間。

^b 主要安全性評估指標：具有臨床意義的出血(由重大及臨床相關的非重大出血事件組成的複合式指標)。

次群組分析顯示，在

13.1 包裝及儲存

13.1.1 包裝

13.1.2 效期

13.2 效期

13.3 儲存條件

13.4 儲存注意事項

接受心臟血管手術的成人

在一多中心、前瞻性、隨機、開放、使用盲性評估指標研究 (ENSURE-AF) 隨機納入2195位 (未曾接受及曾經接受口服抗凝藥物) 預計進行心臟手術的非瓣膜性心房顫動受試者，與每日一次 edoxaban 60毫克併用enoxaparin/warfarin以維持治療的INR為2.0-3.0 (隨機1:1) 做比較，warfarin的TTR平均值為70.8%。總共2149名受試者用edoxaban (N = 1067) 或 enoxaparin/warfarin (N = 1082) 治療。如果存在下列一種或多種臨床因素，中度腎功能不全 (CrCl 30 - 50 毫升/分鐘)，體重較輕 (≤ 60公斤) 或併用特定P-gp抑制劑，edoxaban治療組則接受每日一次30毫克治療。多數edoxaban和warfarin組的受試者進行過心臟手術 (分別為83.7%和78.9%) 或自動轉換 (分別為6.6%和8.6%)，採用經食道心臟超音波(TEE)引導 (在開始後3天內) 或常規心臟手術 (至少21天的前治療)。受試者在進行心臟手術後持續治療28天。主要療效結果為總結所有中風、全身性栓塞事件、心肌梗塞和心血管死亡。Edoxaban組 (N = 1095) 共發生5例 (0.5%、95%信賴區間0.15%-1.06%) 而warfarin組 (N = 1104) 有11例 (1.0%、95%信賴區間0.50%-1.78%)；OR為0.46 (95%信賴區間0.12 - 1.43)；ITT分析設定整個研究期間之平均時間為66天。

主要安全性結果是綜合重大和臨床相關之非重大出血。Edoxaban組 (N = 1067) 共發生16例 (1.5%、95%信賴區間0.86%-2.42%) 而warfarin組 (N = 1082) 有11例(1.0%、95%信賴區間0.51% - 1.81%)；OR為1.48 (95%信賴區間0.64 - 3.55)；安全性分析設定為治療期間。本探索性研究顯示，在心臟手術後的情況下，兩個治療組在重大、臨床相關之非重大出血和血栓栓塞的比例很低。

兒童族群

歐洲藥物管理局已延遲Lixiana®用於一個或更多兒童族群以預防動脈栓塞、治療栓塞及預防栓塞相關研究結果的要求(有關兒童使用的相關資料請參閱3.3節)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

聚羧乙炔/鋁箔袋，每盒含28顆膜衣錠，
聚羧乙炔/鋁箔單位劑量泡殼，含7 x 1顆膜衣錠。

13.2 效期

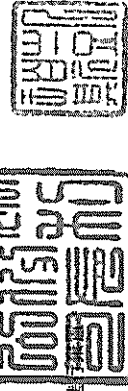
請參見外盒資訊。

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

本藥品無任何特殊貯存條件。
任何未使用的藥品或廢棄材料均應依據當地要求進行處理。



15 其他

SmPC 26Nov2020更新 + JPP1 25Aug2021更新
2022年5月制訂(第8版)
第一三共株式會社授權使用註冊商標

里先安®膜衣錠	核准字號
15 毫克	衛部藥輸字第026601號
30 毫克	衛部藥輸字第026600號
60 毫克	衛部藥輸字第026599號

製造廠

DAICHI SANKYO EUROPE GMBH	(p) LUTPOLDSTRASSE 1, 85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY
DAICHI SANKYO EUROPE GMBH	(o) ZIELSTATTSTRASSE 48, 81379 MUNICH, GERMANY

藥商

台灣第一三共股份有限公司	台北市中山區松江路223號13樓
電話	(02)8772-2250